

Aus der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
(Direktor: Prof. Dr. med. Jochen Cremer)
im Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel
an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

**DIE INTRAARTERIELLE LOKOREGIONÄRE LYSE THERAPIE BEIM AKUTEN
VERSCHLUSS DER ARTERIEN DER UNTEREN EXTREMITÄT**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

vorgelegt von

CHRISTOPH-NILS SCHLÜRMANN
aus **Freiburg im Breisgau**

Kiel 2011

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Cremer, Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie
2. Berichterstatter: PD Dr. med. C. Langer, Klinik für Innere Medizin III

Tag der mündlichen Prüfung: 16.05.2014

INHALTSVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG	6
1.1 DIE PERIPHERE ARTERIELLE VERSCHLUSSKRANKHEIT (PAVK)	8
1.1.1 Symptomatik der pAVK	8
1.1.2 Risikofaktoren und Komorbiditäten der pAVK	9
1.1.3 Diagnostik der pAVK	11
1.1.4 Therapie der pAVK	12
1.1.5 Prognose und Verlauf der pAVK	16
1.2 DIE LOKOARTERIELLE LYSE THERAPIE	17
1.2.1 Entwicklung der medikamentösen Lysetherapie	17
1.2.2 Anwendung und Bedeutung der Lyse bei akuten Extremitätenarterienverschlüssen	18
2. ZIELSTELLUNG	21
3. PATIENTEN UND METHODEN	22
3.1 STUDIENDESIGN	22
3.2 PATIENTENKOLLEKTIV	22
3.3 METHODEN	23
3.4 DATENERFASSUNG UND STATISTISCHE ANALYSE	24
3.5 ENDPUNKTE UND SUBGRUPPENANALYSEN	25
3.6 DESKRIPTIVE STATISTIKEN	26
3.6.1 Patientenalter	26
3.6.2 Geschlecht	26
4. ERGEBNISSE	28
4.1 KURZ- UND LANGZEITERGEBNISSE DER LYSE THERAPIE	28
4.2 KURZZEITERGEBNISSE DER LYSE THERAPIE - SUBGRUPPENANALYSEN	29
4.2.1 Korrelation mit der Rutherford / Fontaine-Klassifikation	29
4.2.2 Geschlecht und betroffene Extremität	30
4.2.3 Dauer der Lysetherapie	30
4.2.4 Lokalisation des Verschlusses	31
4.2.5 Bypassverschlüsse – Lokalisation und Materialien	34
4.2.6 Dauer der Symptomatik bis zum Beginn der Therapie	35
4.2.7 Ätiologie des Verschlusses	37
4.2.8 Zusätzliche interventionelle Maßnahmen	37
4.2.9 Vorliegen eines Poplitealaneurysmas	38

4.3	LANGZEITERGEBNISSE DER LYSE THERAPIE - SUBGRUPPENANALYSEN	39
4.3.1	<i>Korrelation mit der Rutherford / Fontaine-Klassifikation</i>	39
4.3.2	<i>Geschlecht und betroffene Extremität</i>	40
4.3.3	<i>Dauer der Lysetherapie</i>	41
4.3.4	<i>Lokalisation des Verschlusses</i>	42
4.3.5	<i>Bypassverschlüsse – Lokalisation und Materialien</i>	42
4.3.6	<i>Dauer der Symptomatik bis zum Beginn der Therapie</i>	44
4.3.7	<i>Ätiologie des Verschlusses</i>	46
4.3.8	<i>Zusätzliche interventionelle Maßnahmen</i>	46
4.4	KOMPLIKATIONEN	47
5.	DISKUSSION	49
6.	ZUSAMMENFASSUNG	60
7.	LITERATURVERZEICHNIS	62
8.	ANHANG–ANSCHREIBEN AN DIE WEITERBEHANDELNDEN KOLLEGEN	66
9.	DANKSAGUNG	67
10.	LEBENS LAUF	68

1. Einleitung

In den westlichen Ländern der Welt ist die Arteriosklerose die häufigste Ursache der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) der unteren Extremitäten. Die gefäßbezogenen Erkrankungen nehmen mittlerweile 50% aller Krankheitsfälle ein. Die pAVK wird oft unterschätzt, unterdiagnostiziert und untertherapiert, da diese Erkrankung nicht nur die betroffene Extremität bedroht - auf Grund von Gefäßverschlüssen werden in Deutschland pro Jahr ca. 30000 Extremitätenamputationen durchgeführt - sondern auch mit einer hohen Mortalität für die Patienten verbunden ist. Etwa 50% der Patienten mit pAVK sterben an einem Herzinfarkt, 15% an einem Schlaganfall, 25% werden zu Pflegefällen. Die pAVK ist eine Markererkrankung für eine hohe kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität [1, 2].

Die Prävalenz der Erkrankung bezogen auf die Gesamtbevölkerung beträgt 7,6% und errechnet sich aus Patienten mit einer Symptomatik von 3,6% bei Männern, 1,2% bei Frauen, sowie den asymptomatischen Patienten, wobei die Inzidenz mit fortschreitendem Lebensalter zunimmt. In der Altersgruppe der 35-44jährigen beträgt sie 2%, in der der 45-54jährigen 6%, in der der 55-64jährigen 10% und in der Altersgruppe über 65 Jahre über 30% [3].

In der Gruppe der 60-69jährigen beträgt die Mortalität der pAVK im 5-Jahreszeitraum 28,4%, die der 70-79jährigen 36,7%. Auf einen Zeitraum von 10 Jahren gesehen beträgt die Mortalität in der Gruppe der 60-69-jährigen 52,4% sowie in der Gruppe der 70-79jährigen 72,2% [3].

Die pAVK wird klinisch in verschiedene Klassifikationen eingeteilt. Die bekannteste Einteilung ist die Klassifikation in die Stadien I-IV nach Fontaine. Hierbei beschreibt das Stadium I eine asymptomatische pAVK, das Stadium IIa/b das Bild einer Claudicatio intermittens, der sogenannten Schaufensterkrankheit, wobei im Stadium IIa eine schmerzbedingte Einschränkung der maximalen Gehstrecke größer als 200m, im Stadium IIb eine schmerzbedingte Einschränkung der maximalen Gehstrecke kleiner 200m als Kriterium gilt. Das Stadium III zeichnet sich durch Ruheschmerzen aus, das Stadium IV wird durch Vorliegen einer Nekrose oder eines Gangräs charakterisiert. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 1.1.

Die Einteilung nach Rutherford ist vor allem im angloamerikanischen Raum verbreitet und wird zur Einteilung von akuten Extremitätenischämien verwendet. Sie bezieht sich hierbei auf die Dopplerverschlussdruckwerte der peripheren Arterien und macht eine Unterscheidung in der Progredienz der nekrotischen Läsion im Bezug auf den Vor- beziehungsweise Mittelfuß. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 1.1.

Tabelle 1.1 Klinische Stadieneinteilung der pAVK

Nach Fontaine		Nach Rutherford	
1	Asymptomatische pAVK	0	Asymptomatische pAVK
2	Claudicatio intermittens Schmerzfreie Gehstrecke > 200m (IIa)	1	geringe Claudicatio intermittens, Dopplerverschlussdruck > 50 mmHg
	Schmerzfreie Gehstrecke < 200m (IIb)	2	mäßige Claudicatio intermittens
		3	schwere Claudicatio intermittens, Dopplerverschlussdruck < 50 mmHg
3	Ruheschmerz	4	Ruheschmerz
4	Vorliegen einer Nekrose, Gangrän	5	distale atrophische Läsion mit akralem Gewebsuntergang
		6	Nach proximal ausgehende Läsion, (über das Niveau der Mittelfußknochen hinausgehend)

Ab einem Stadium III nach Fontaine oder bzw. einem Stadium 4 nach Rutherford ist eine revaskularisierende Therapie dringlich indiziert, was durch mehrere Verfahren, einzeln oder kombiniert, erreicht werden kann. Es stehen je nach Ätiologie und Länge des Verschlusses der Extremität die konventionelle Therapie (zum Beispiel Anlage eines Bypasses), eine perkutane transluminale Angioplastie mit oder ohne Einlage eines Stents, sowie die lokoregionäre intraarterielle Lysetherapie als Interventionsalternativen zur Verfügung.

1.1 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)

1.1.1 Symptomatik der pAVK

Die vorwiegende Symptomatik der pAVK zeichnet sich durch belastungsabhängige Schmerzen aus, die von Krämpfen der von der Durchblutungsstörung betroffenen Muskeln ausgehen. Die erforderliche Mehrdurchblutung bei erhöhter Muskelaktivität kann durch die geschädigten Gefäße nicht mehr gewährleistet werden und es entsteht so eine Minderversorgung des Muskelgewebes mit Blut. Ausschlaggebend für den Beschwerdegrad ist hierbei die Einschränkung der Hämodynamik durch die Stenose oder den Verschluss der versorgenden Arterie. In Ruhe bewirkt eine Verminderung des Gefäßlumens erst ab einer Einengung um mehr als 75% eine poststenotische Reduktion der arteriellen Durchblutung, bei Belastung kann dies abhängig von der Intensität schon ab einer Lumenreduktion von 30% auftreten. Im Bereich der unteren Extremität spricht man bei dieser Symptomatik auch von der Claudicatio intermittens, der sogenannten „Schaufensterkrankheit“, da die Schmerzen die Patienten zum intermittierenden Stehenbleiben zwingen, bis die Schmerzen in Ruhe wieder abgeklungen sind (Fontaine Stadien IIa/IIb). Der Grund für das relativ späte Auftreten der Symptome der pAVK ist im langsamen Wachstum chronisch arterieller Gefäßstenosen sowie in der Bildung von Kollateralen in betroffenen Organen und Geweben zu sehen. Die subjektive Beschwerdefreiheit beziehungsweise Kompensation der Minderperfusion wird durch den Bohr-Effekt, eine Steigerung der Sauerstoffaufnahme im minderperfundierten Gewebe, zusätzlich verlängert. So haben 80% der Patienten, die aufgrund einer Claudicatio- intermittens-Symptomatik einen Arzt aufsuchen, bereits einen kompletten Arterienverschluss. Erst durch die Umstellung der Energiegewinnung auf anaerobe Glykolyse bei weiterer Abnahme des Sauerstoffangebotes werden im betroffenen Gewebe vermehrt Stoffwechselmetaboliten, unter anderem Substanz P – ein an Schmerzrezeptoren wirkender Neurotransmitter - freigesetzt, die Muskelschmerzen verursachen.

Gefäßverschlüsse beziehungsweise Stenosen mit einer relevanten Lumenverminderung führen vor allem im Bereich des Unterschenkels sowie bei Mehretagenverschlüssen aufgrund einer erschwerten Bildung von Kollateralen häufiger zu einer Dekompensation und somit zu Symptomen als Verschlüsse der großen Becken- und Oberschenkelstrombahnarterien.

Im Verlauf entwickeln 10% der Patienten mit einer Claudicatio-Intermittens-Symptomatik eine kritische Ischämie, welche sich dann durch auch in Ruhe auftretende Schmerzen auszeichnet (entspricht dem Stadium III nach Fontaine, bzw. 4 nach Rutherford). Nach den Kriterien der *European Working Group on Limb Ischemia* für eine „kritische Ischämie“ muss hierzu weiterhin ein Knöchelarteriendruck unter 50mmHg und/oder eine Gangrän des Fußes oder Zehe vorliegen. Meist tritt die Symptomatik durch horizontale oder erhöhte Lagerung der unteren Extremität und daraus folgender Hypoxie nachts auf. Eine Beschwerdebesserung kann durch Tieflagerung der Beine erreicht werden, da sich durch hydrostatisch intravasale Druckerhöhung und die damit vermehrte Perfusion auch eine Verbesserung der Sauerstoffversorgung im betroffenen Muskelareal einstellt.

Bei Patienten, die zusätzlich an einem Diabetes mellitus leiden, kann diese Symptomatik fehlen, da aufgrund der gleichzeitig bestehenden Polyneuropathie keine hypoxie-bedingten Schmerzen bemerkt werden.

Bei weiterer Zunahme der Durchblutungsinsuffizienz kann es aufgrund von mangelnder Versorgung des Gewebes sowie des gestörten Abtransportes von schädlichen Stoffwechselmetaboliten zur Ausbildung von Gewebsdefekten im Sinne von Nekrosen beziehungsweise Gangränen kommen (Stadium IV nach Fontaine).

1.1.2 Risikofaktoren und Komorbiditäten der pAVK

Für das Auftreten einer pAVK werden mehrere Risikofaktoren verantwortlich gemacht. Bei Vorliegen dieser Faktoren erhöht sich das Risiko an einer pAVK zu erkranken signifikant, liegen mehrere dieser Faktoren vor, potenziert sich das Risiko der einzelnen Risikofaktoren [4].

Der Nikotinabusus ist mit der Schwere und dem Zeitpunkt des Auftretens von Symptomen der pAVK assoziiert, bei Rauchern treten diese durchschnittlich 10 Jahre früher auf als bei Nichtrauchern. Ein Zusammenhang mit dem Amputationsrisiko, Bypassverschlüssen und der Mortalität gilt als bewiesen [5]. Mit einer Nikotinkarenz kann eine Verbesserung der Symptomatik sowie eine Reduktion der Amputationsrate erzielt werden.

Als weiterer Risikofaktor gilt der Diabetes mellitus. Diabetiker haben ein zweifach erhöhtes Risiko an einer pAVK zu erkranken, die Amputationsrate ist um das fünf- bis zehnfache erhöht [6]. Als Prognosefaktor kann hier das HbA1c verwendet werden, eine Form des roten Blutfarbstoffes Hämoglobin (Hb), das an Glucose gebunden ist. Es wird zur Verlaufskontrolle bei Diabetes mellitus Patienten eingesetzt und als Anteil des Gesamthämoglobins angegeben. Ein um einen Prozentpunkt gesteigertes HbA1c hat eine Erhöhung des Risikos für die Entwicklung einer pAVK von 26% zur Folge [7].

Patienten die an einer arteriellen Hypertonie erkrankt sind, haben ein 2- bis 3fach erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer AVK. Dies gilt sowohl für das periphere arterielle Gefäßsystem als auch für die Herzkranzgefäße [8, 9].

Auch Patienten mit einer Fettstoffwechselstörung zeigen ein erhöhtes Risiko für eine pAVK. Erhöhte Triglyzerid-, Gesamtcholesterin- sowie LDL (low-density-lipoproteins)-Cholesterinwerte und eine erniedrigte HDL (high-density-lipoproteins)-Cholesterinfraktion führen zu einer vermehrten Progression der Arteriosklerose. Es konnte gezeigt werden, dass eine Therapie mit Cholesterinsynthesehemmern ein verzögertes Fortschreiten der pAVK, eine geringere Herzinfarkt- und Schlaganfallquote sowie eine Senkung der Mortalität zu verzeichnen hat. Deswegen wird empfohlen bei bestehender pAVK den LDL-Cholesterin-Wert unter 100mg/dl zu senken [10].

Eine Hyperhomocysteinämie [11, 12], Hyperfibrinogenämie [9, 12] sowie steigendes Lebensalter [10, 12] gelten als weitere, durch Studien gesicherte Risikofaktoren. Eine genetische Disposition im Sinne eines Zusammenhangs zwischen dem Chromosom 1p31 und dem Auftreten einer pAVK konnten Gudmundsson et al. zeigen [13].

Die pAVK ist nur als Teil einer generalisierten Arteriosklerose zu betrachten, so dass man Patienten mit dieser Erkrankung als Hochrisikogruppe für kardiovaskuläre Erkrankungen einordnen muss. Dieses Kollektiv zeigt eine 40-60%ige Prävalenz für eine relevante koronare Herzerkrankung (KHK) oder eine zerebrale arterielle Verschlusskrankheit. Weiterhin zeigte sich bei bis zu 42% der pAVK-Patienten eine Nierenarterienstenose mit einer Lumenverengung >50%. Es ergibt sich also eine erhöhte Prävalenz für Myokardinfarkte sowie eine erhöhte Mortalität [14].

1.1.3 Diagnostik der pAVK

Zur Diagnostik einer pAVK können mehrere Untersuchungsmethoden und Verfahren eingesetzt werden. Die klinische Untersuchung sollte Inspektion, Palpation der Arterienpulse (Arteria brachialis, Arteria radialis, Arteria femoralis, Arteria poplitea, Arteria tibialis posterior und Arteria dorsalis pedis), Auskultation und die Lagerungsprobe nach Ratschow beinhalten. Durch Inspektion der Beine können Hinweise auf eine Ischämie wie Blässe der Haut, livide Verfärbung, Haarverlust, Ulzera oder Nekrosen erkannt werden. 95% aller pAVK-Fälle lassen sich ohne apparative Diagnostik aufgrund einer gründlichen körperlichen Untersuchung sichern. Durch eine standardisierte Laufbandergometeruntersuchung (3,2 km/h bei 10-12% Steigung) kann die schmerzfreie Gehstrecke und somit der Beschwerdegrad ermittelt werden. Die wichtigste Routineuntersuchung ist die Doppler-Sonographie. Mittels einer am Unterschenkel angebrachten Blutdruckmanschette und einer auf der Arteria tibialis posterior beziehungsweise Arteria dorsalis pedis aufgelegten Doppler-Sonde erfolgt die Bestimmung der systolischen Verschlussdrücke dieser Gefäße. Der Doppler-Index (DI) bezeichnet den Quotient des Verschlussdruckes der Knöchelarterien und dem systolischen Blutdruck am Arm. Physiologisch sollte dieser Quotient größer oder gleich 1 sein, bei einer hämodynamisch relevanten Stenose sinkt er je nach Schweregrad der Einengung unter diesen Wert ab. Werte über 0,7 stellen dabei für gewöhnlich keine Indikation für ein weiteres diagnostisches Vorgehen dar. Von einer kritischen Extremitätenischämie kann ab einem Index kleiner als 0,5 oder einem absoluten Druckwert unter 50mmHg ausgegangen werden. Die Lokalisation der Stenose kann durch Messung in mehreren Etagen eingegrenzt werden. Ausnahmen bilden hierbei Diabetiker, da durch die krankheitsbedingte Mediasklerose die Werte nach oben verfälscht werden. So gilt bei Diabetikern für den Verschlussdruck der Knöchelarterien ein Wert von unter 30mmHg als Marker für eine kritische Extremitätenischämie.

Bei Verdacht auf einen interventionswürdigen Extremitätenverschluss sollte zur weiteren Diagnostik eine Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) angefertigt werden. Hierbei wird zunächst eine Röntgenaufnahme der zu untersuchenden Körperregion durchgeführt. Von den nachfolgend unter intraarterieller Injektion eines jodhaltigen, wasserlöslichen, röntgenpositiven Kontrastmittels gewonnenen Aufnahmen lässt sich mit Hilfe des Computers das kontrastmittelfreie Bild

subtrahieren, so dass nur das kontrastmittelhaltige Gefäß sichtbar bleibt. Weitere diagnostische Möglichkeiten, vor allem für die Beurteilung größerer Gefäße, bieten die Computertomogramm (CT) - Angiographie und die Magnetresonanz (MR) - Angiographie.

1.1.4 Therapie der pAVK

Die Therapie der pAVK wird in konservative und interventionelle, revaskularisierende Maßnahmen unterteilt. Zur Verhinderung der Progression der Erkrankung müssen zunächst vor allem die Risikofaktoren minimiert werden.

Konservative Therapie

Gehtraining ist bei Patienten mit belastungsabhängigen Schmerzen die Therapie der Wahl um eine bessere Kollateralisation und somit eine Steigerung der schmerzhaften Einschränkung der maximalen Gehstrecke zu erlangen. Steigerungen der Gehstrecke bis zu 600% sind möglich [5]. Bei einem Trainingszeitraum von mindestens 3 Monaten konnten eine signifikante Abnahme der Claudicatio-Symptomatik und eine Zunahme der Gehstrecke bei der Laufbanduntersuchung gezeigt werden[15]. In kontrollierten Studien wurde bei Patienten mit kompensierter arteriosklerotischer Verschlusskrankheit im Stadium II nach Fontaine bei standardisierten Laufbanduntersuchungen eine Steigerung der Gehstrecke bis zum Auftreten einer Claudicatio-Symptomatik um 200% nach 12 Wochen nachgewiesen[16].

Eine medikamentöse Therapie mit durchblutungsfördernden Medikamenten (Alpha-rezeptorblocker, Nitropräparate, Kalziumantagonisten) ist in den Fontaine-Stadien II-IV begleitend möglich, wobei in den Stadien III und IV operative Maßnahmen im Vordergrund stehen. Sie verbessern Fließeigenschaften des Blutes und wirken über eine Erweiterung der peripheren Arteriolen vasodilatierend. In den Stadien III und IV ist eine Behandlung mit Prostaglandin (PGE_1) oder Prostacyclin als adjuvante Maßnahme indiziert, wenn lumeneröffnende Maßnahmen erfolglos waren. Die intraarterielle PGE_1 -Therapie kann bei Anlage von In-situ-Bypässen zur Verhinderung von Sofortverschlüssen sowie bei Profundaplastiken zur Senkung der Amputationsrate und Verbesserung der Mortalität eingesetzt werden. Eine

intraarterielle Gabe ist effektiver als eine intravenöse. Im Stadium II verbessert PGE₁, insbesondere in Kombination mit einem Gehtraining, signifikant die schmerzfreie sowie die absolute Gehstrecke [17]. Dabei sind häufig lokale, gastrointestinale sowie neurologische Nebenwirkungen zu beobachten, vor allem bei höheren Dosierungen (>2ng/kg/min) können vital bedrohliche Hypotensionen und/oder tachykarde Rhythmusstörungen auftreten.

Die Gabe von Thrombozytenaggregationshemmern (Acetylsalicylsäure und/oder Clopidogrel) senkt die Prostaglandinsynthese in den Arterien und hemmt so die Thrombozytenaggregation. Dadurch lässt sich die Progression arterieller Gefäßstenosen verlangsamen. Außerdem wird diese Medikamentengruppe nach lumenwiedereröffnenden Maßnahmen zur Rezidivprophylaxe sowie nach Bypassanlage mit autologem Venenmaterial eingesetzt. Kumarinderivate werden nur begrenzt eingesetzt, vor allem zur Prophylaxe von arteriellen und venösen Embolien sowie nach alloplastischer Bypass-Anlage, Fibrinolysetherapie und bei akuten Extremitätenischämien [17-19].

Revaskularisierende Therapie

Eine relative Indikation zur Revaskularisation ist im Stadium II gegeben, im Stadium III und IV ist sie absolut. Revaskularisierende Maßnahmen können die perkutane transluminale Angioplastie, Bypassverfahren, die Thrombendarteriektomie oder die intraarterielle Thrombolyse des Verschlusses mit Plasminogen- Aktivatoren wie Streptokinase, Urokinase, pro-Urokinase und r-tPA (recombinant-tissue-Plasmin-Aktivator) oder r-PA-Reteplase sein. Ein Vergleich der Eigenschaften dieser Substanzen findet sich in Tabelle 1.2 [18].

Tabelle 1.2 Vergleich unterschiedlicher Thrombolytika

Name	Beschreibung	Eigenschaften
Streptokinase (SK) Streptase®	<ul style="list-style-type: none"> - bakterielles Enzym (Beta-hämolysierende Streptokokken, Gruppe C) - gereinigtes Protein - Thrombolytikums der 1. Generation 	<ul style="list-style-type: none"> - Indirekter Plasminogen-Aktivator - HZW 16 bzw. 90 min - Immunogen, anaphylaktische Reaktionen und neutralisierende Antikörper möglich
Urokinase (UK) Abbokinase® Actosolv® Urokinase Torrex®	<ul style="list-style-type: none"> - humanes Enzym - gereinigtes Protein aus Harn- oder Zellkultur-Überständen 	<ul style="list-style-type: none"> - direkter Plasminogen-Aktivator - HWZ 15 min - Keine Fibrin-Spezifität
Alteplase (r-tPA) Actilyse®	<ul style="list-style-type: none"> - rekombinanter humaner Gewebe-Plasminogen-Aktivator 	<ul style="list-style-type: none"> - direkter Plasminogen-Aktivator - HWZ 5 min - Hohe Fibrin-Affinität und -Spezifität
Reteplase (r-PA) Rapilysin®	<ul style="list-style-type: none"> - modifizierter rekombinanter Gewebe-Plasminogen-Aktivator - Deletion der Finger-, EGF- und Kringel 1-Domänen von tPA 	<ul style="list-style-type: none"> - direkter Plasminogen-Aktivator - HZW 5 min - Geringere Fibrin-Affinität bei hoher Fibrin-Spezifität

Die Entscheidung ob eine revaskularisierende Therapie interventionell oder offen-chirurgisch erfolgen sollte, bedarf einer interdisziplinären Diskussion, zu welcher die Klassifikation der *Trans-Atlantic Inter-Society Consensus Document on Management of Peripheral Arterial Disease (TASC)* – Arbeitsgruppe hinzugezogen werden kann. Diese findet sich in Tab. 1.3 und 1.4. [19]

Tabelle 1.3 TASC II Klassifikation femoro-popliteale Verschlussprozesse

Typ-A-Läsion: <ul style="list-style-type: none"> - umschriebene Einengung von weniger als 10 cm oder Verschluss von weniger als 5 cm Länge
Typ-B-Läsion: <ul style="list-style-type: none"> - mehrere hämodynamisch relevante Veränderungen (Stenosen oder Verschlüsse), jede kürzer als 5 cm - einzelne Stenose oder Verschluss von weniger als 5 cm Länge, wobei der Unterschenkelanteil der Arteria poplitea nicht befallen sein darf - einzelne oder mehrere Veränderungen bei peripheren Gefäßverschlüssen zur Verbesserung des Einstroms für einen distalen Bypass - schwer verkalkter Verschluss von weniger als 5 cm Länge
Typ-C-Läsion: <ul style="list-style-type: none"> - mehrere Stenosen oder Verschlüsse mit insgesamt mehr als 15 cm Gefäßbefall, mit oder ohne schwerer Kalzifizierung - Rezidivstenosen oder Verschlüsse, die eine Behandlung nach zwei endovaskulären Interventionen benötigen
Typ-D-Läsion: <ul style="list-style-type: none"> - chronischer totaler Verschlussprozess der Arteria femoralis communis oder der Arteria femoralis superficialis (>20 cm) mit Befall der Arteria poplitea - chronischer vollständiger Verschluss der Arteria poplitea und der proximalen Trifurkation

Tabelle 1.4 TASC II- Empfehlungen für die revaskularisierende Therapie

TASC Typ A und B: primär endovaskuläre Therapie
TASC Typ C: bei Patienten ohne hohes Risiko eher Operation
TASC Typ D: Operation primär

Die Behandlungskosten spielen im heutigen Gesundheitssystem eine große Rolle und unterscheiden sich auch bei der pAVK stark je nach gewählter Therapieoption. So kostet die Behandlung mit vasoaktiven Substanzen zur Verbesserung der Gehstrecke um 10% zwischen 19 und 73 Euro pro Patient und Monat. Langfristig angesetztes Gehtraining (zwei mal die Woche zwei Stunden für 24 Monate) verursacht Kosten von 95 Euro pro Patient und Monat um das o.g. Ergebnis zu erzielen. Intravenöse Applikationen im Rahmen von Intensivaufenthalten führen zu Kosten von 59 bis 1265 Euro pro Monat und Patient, kann jedoch eine Gehstreckenverlängerung um 21-62% innerhalb von zwei bis vier Wochen erreichen. Die teuerste Alternative ist die perkutane transluminale Angioplastie (PTA) mit kumulativen Interventionskosten von circa 3000 Euro [20].

1.1.5 Prognose und Verlauf der pAVK

Die Vermeidung einer kritischen Extremitätenischämie durch Sekundärprophylaxe und Verbesserung der körpereigenen Kompensationsmechanismen ist der wichtigste Parameter für die Prognose und den Verlauf der pAVK. Die Lokalisation des Verschlusses spielt hierbei eine große Rolle, da proximale Gefäßverschlüsse seltener zu Dekompensationen führen als distale und Mehretagenverschlüsse. Eine Amputation als Ultima Ratio führt bei den Patienten zu einer Einschränkung der Lebensqualität und zu einer reduzierten Lebenserwartung [2, 21]. Waibel et al konnten in einer Studie nachweisen, dass von 272 analysierten Patienten mit einem Bypass nach 5 Jahren nur noch eine 70%ige, nach 10 Jahren eine 37%ige und nach 15 Jahren sogar nur eine 18%ige Offenheitsrate bestand [22]. Die Hälfte der Patienten verstarb im Laufe von 15 Jahren, nach 25 Jahren waren 75% der Patienten mit femoro-popliteale Bypässen verstorben. Im Bereich der Oberschenkelarterien liegen für Bypässe aus autologem Venenmaterial im Vergleich zu Bypässen aus Fremdmaterialien ähnliche Frühergebnisse vor. Da Bypässe aus autologem Venenmaterial jedoch bessere Langzeitergebnisse gezeigt haben, sind diese – jedenfalls für den Bereich der Oberschenkelarterien – vorzuziehen [23-27]. Bei Bypässen mit allgemein autologem Venenmaterial konnten 1-Jahres-Offenheitsraten von über 80% und 5-Jahres-Offenheitsraten von 65-80% mit einer Beinerhaltungsrate von 80-90% erzielt werden [28, 29]. PAVK-Patienten mit einem

infrainguinalen Bypass haben zwar das subjektive Empfinden körperlich aktiver sein zu können, objektive Messungen ergaben jedoch keine Verbesserung des Gehvermögens, wie Gardner et al. feststellen konnten [30]. Neben der Prophylaxe und der körpereigenen Kompensationsförderung muss in der Therapie der pAVK also das Ziel sein, chirurgische Eingriffe zu vermeiden und insbesondere Amputationen zu verhindern, um die Lebensqualität der Patienten zu erhalten und die Überlebensraten zu steigern. Hierbei kann die intraarterielle Lysetherapie eine gute alternative Behandlungsmethode im Fall einer akuten Extremitätenischämie bieten.

1.2 Die lokoarterielle Lysetherapie

1.2.1 Entwicklung der medikamentösen Lysetherapie

Die medikamentöse Lysetherapie hat sich in den vergangenen Jahren zu einer ernstzunehmenden Alternative zu operativen Verfahren entwickelt. Dies gilt nicht nur bei akuten Verschlüssen der Extremitätenarterien, sondern auch bei chronischen, akut exazerbierten Gefäßobstruktionen. Es werden verschiedene, im folgenden kurz erläuterte Substanzen zur Fibrinolyse verwendet, heute wird meist die r-tPA-Lysetherapie angewandt.

Die Streptokinase als exogener Plasminogen-Aktivator wurde 1933 entdeckt [31]. Sie bewirkt über Plasminogen-Komplexe, dass das inaktive Proenzym Plasminogen in Plasmin umgewandelt wird, welches Fibrin lysieren kann. Je frischer das Fibrinaggregat ist, desto effektiver ist die Wirkung der Streptokinase. Ein Nachteil der Streptokinase ist die Antigenität, in 1,5-20% der behandelten Fälle werden allergische Reaktionen ausgelöst [32].

Urokinase wird von den Tubuluszellen in der Niere gebildet und wurde erstmals 1947 von MacFarlane und Pilling isoliert. Früher nur sehr aufwändig zu gewinnen und damit sehr teuer, wird die Substanz heute industriell aus fetalen Nierenzellkulturen gewonnen. Urokinase wandelt Plasminogen direkt in Plasmin um.

Erst seit kürzerem verwendet wird r-tPA. Diese Substanz wird von fast allen humanen Geweben präsentiert und Gewebe-Plasmin-Aktivator genannt (englisch:

tissue-Plasmin-activator = t-PA). Die medizinische Nutzung konnte erst erfolgen nachdem die Herstellung durch rekombinante DNA-Techniken geglückt war. Die dadurch gewonnene Substanz heißt daher auch r-tPA (recombinant-tissue-plasmin-activator) und ist ein direkter Plasminogen-Aktivator, dessen Aktivität bei Fibrinanstieg in seiner Nähe vervielfacht wird. Somit wirkt r-tPA auch thrombusselektiv, da aufgrund des hohen Fibringehaltes in der Thrombusregion nur dort die Aktivität des Plasmins verstärkt wird. Da mit zunehmender Organisation eines Thrombus sein Gehalt an Fibrin und Plasminogen sinkt, ist eine Lysetherapie schneller und effektiver je frischer eine Okklusion ist. Die Halbwertszeit ($t_{1/2}$) bei Bolusinjektionen von r-tPA ist mit 4,4 Minuten kürzer als die der Streptokinase ($t_{1/2}$ = 30min) und der Urokinase ($t_{1/2}$ = ca. 14min). Bei längerer Gabe akkumulieren die Substanzen und es ergibt sich ein langsames Absinken der Plasmaspiegel. Lokoregionäre intraarterielle Lysen bei der Therapie peripherer Gefäßverschlüsse haben sich im Vergleich zur systemischen i.v.-Lysetherapie als effektiver und nebenwirkungsärmer erwiesen. Das Fibrinolytikum wird mit speziellen Kathetern möglichst in den Thrombus, beziehungsweise dicht vor die Okklusion eingebracht.

1.2.2 Anwendung und Bedeutung der Lyse bei akuten

Extremitätenarterienverschlüssen

Vor der eigentlichen Lysetherapie wird am gleichen Tag oder beim eigentlichen Lyseeingriff eine diagnostische Digitale Subtraktionsangiographie (DSA) durchgeführt. Bei gesicherter Indikation zur Lyse werden sogenannte „multiside slit catheter“ verwendet. Diese werden in Seldinger-Technik (s.u.) perkutan in das arterielle Gefäßsystem eingeführt.

Zuerst wird die Arteria femoralis auf der kontralateralen Seite der Okklusion in Lokalanästhesie punktiert, da die Punktionsstelle eine möglichst große Entfernung von der Lokalisation der geplanten Lysetherapie haben sollte. Selten wird die Lysetherapie auch nach antegrader Punktion am ipsilateralen Bein durchgeführt. Durch die intraarterielle einliegende Punktionsnadel wird dann eine röntgendichter, flexibler Metalldraht (Führungsdraht) in das Gefäß geschoben. Nach Entfernung der Punktionsnadel kann über den liegenden Führungsdraht mittels Dilatatoren das Eintrittslumen so weit aufgedehnt werden, dass die flexible Kunststoffschleuse

eingesetzt werden kann. Darauf wird der Führungskatheter eingebracht und der Führungsdraht zurückgezogen. Durch die Schleuse und den Führungskatheter wird der Lysekatheter dann von der kontralateralen Seite über die Aortenbifurkation in die betroffene Extremitätenarterie (sogenannte Cross-Over-Technik) bis zum Verschluss bzw. wenn möglich in den Thrombus vorgeschoben. Hier erfolgt nun die Gabe des Thrombolytikums zunächst über 24 Stunden, dann eine Kontroll-DSA. Aufgrund der Ergebnisse dieser Angiographie folgt der erfolgreiche Abschluss der Lyse, die Fortführung der Lyse oder der erfolglose Lyseabbruch und die Abwägung anderer Therapieoptionen. Bei Beendigung der Lyse erfolgt die Entfernung des Kathetersystems und der Schleuse aus der A. femoralis und die Blutstillung mittels Kompression oder perkutanem Verschluss- System.

Auch die lokale intraarterielle Applikation von Thrombolytika weist eine systemische Wirkung auf. Schon geringe Dosen führen zum Anstieg des Plasminogens im gesamten Blutkreislauf, was aufgrund der ebenfalls ansteigenden Thrombin-Bildung zur erhöhten systemischen Blutgerinnungs-Bereitschaft führt, wie Klein et al. für r-tPA zeigen konnten [33]. Deshalb ist bei jeder Lyse eine systemische Heparinisierung, mit einer partiellen Thromboplastinzeit (PTT) von 60-80 Sekunden als Zielbereich, zur Reduktion des Risikos einer ubiquitären Thrombusbildung notwendig.

Komplikationen der Lyse sind vor allem lokale Blutungen an der Punktionsstelle, in bis zu 35% der Fälle (Cohen et al. 1986), dagegen sind retroperitoneale oder intrazerebrale Blutungen mit einem Risiko von <1% sehr selten.

Kontraindikationen gegen eine Lysetherapie sind vor allem in Bezug auf Blutungskomplikationen nach vorangegangenen chirurgischen Eingriffen sowie bei bekannten Blutungsereignissen zu beachten. Absolute und relative Kontraindikationen für eine Lyse finden sich in Tabelle 1.5.

Tabelle 1.5 Kontraindikationen für eine Lysetherapie

Absolute Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> - bekanntes zerebrovaskuläres Blutungsereignis, ausgenommen TIA in den letzten 2 Monaten - aktives Blutungsgeschehen - gastrointestinales Blutung in den letzten 10 Tagen - neurochirurgische Eingriffe (ntrakraniell und/oder spinal) in den letzten 3 Monaten
Relative Kontraindikationen
<ul style="list-style-type: none"> - kardiopulmonale Wiederbelebung in den letzten 10 Tagen - größere chirurgische Eingriff oder Traumata in den letzten 10 - unkontrollierter Hypertonus (systolisch > 180mmHg oder diastolisch > 110 mmHg) - ausgeprägte Arteriosklerose im Punktionsgebiet - Tumore (insbesondere intrakranielle) - vorangegangener operativer Eingriff an den Augen in den letzten 3 Monaten

2. Zielstellung

Bei Auftreten einer akuten Ischämie der Extremitäten aufgrund eines arteriellen Verschlusses ist eine schnelle chirurgische Intervention erforderlich um eine Gewebeschädigung und das damit verbundene Risiko einer Amputation zu vermeiden. Nach der Diagnosestellung ist zu entscheiden, wie die Durchblutung der betroffenen Extremität mit geringstem Risiko für den Patienten und größten Erfolgsaussichten für die Vermeidung einer Amputation wiederhergestellt werden kann. Therapeutische Alternativen stellen hierbei ein operativer Eingriff, eine radiologische Intervention oder eine intraarterielle Lysetherapie dar. Dabei müssen Nutzen und Risiken verschiedener Behandlungsmöglichkeiten abgewogen und verglichen werden. Diese Studie stellt die Ergebnisse einer retrospektiven klinischen Analyse von Patienten vor, die aufgrund einer akuten Extremitätenischämie eine intraarterielle lokoregionäre Lysetherapie erhielten. Dies soll zur Erstellung eines Behandlungsregimes beitragen, um für bestimmte Patientengruppen mit einer akuten Extremitätenischämie ein verbessertes klinisches Ergebnis zu erreichen.

3. Patienten und Methoden

3.1 Studiendesign

Diese Arbeit wurde als retrospektive Analyse in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Kiel) durchgeführt.

3.2 Patientenkollektiv

Im Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 31.07.2008 wurde in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig Holstein (Campus Kiel) in Zusammenarbeit mit der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie (Campus Kiel) 567 lokoregionäre intraarterielle Lysetherapien durchgeführt. Aus diesem Patientengut wurden anhand folgender Ein- / Ausschlusskriterien das Patientenkollektiv für die Studie ausgewählt.

Einschlusskriterien:

- intraarterielle Lysetherapie der unteren Extremität
- Langzeitlysetherapie mit einliegendem intraarteriellen Kathetersystem unter stationären Bedingungen
- vollständige Dokumentation vorhanden
 - o Anamnese
 - o klinische Untersuchung inklusive Doppler-Verschlussdruck-Messung vor und zum Ende des klinischen Aufenthaltes
 - o detaillierte Beschreibung der Diagnose und des Befundes sowie der folgenden Therapie (Dauer der Lyse, weitere interventionelle Maßnahmen) und des weiteren stationären Verlaufs (Komplikationen, Re-Lysen, OP bis zur Entlassung).

Ausschlusskriterien:

- intraarterielle Lysetherapie der oberen Extremität, intraarterielle intrakranielle Lysetherapie, intravenöse Lysetherapie bei Lungenarterienembolie
- ausschließliche Bolusgabe eines Fibrinolytikums per- und / oder intrainerventionell
- unvollständige Dokumentation

Nach Ausschluss aller nicht diesen Kriterien entsprechenden Patienten konnten die Daten von 278 Patienten (Durchschnittsalter $69,67 \pm 12,15$ Jahre) verwendet werden. Diese wurden in einer Excel-Datenbank erfasst und retrospektiv ausgewertet.

3.3 Methoden

Die Diagnose einer Extremitätenischämie wurde anhand der Anamnese, des klinischen Untersuchungsbefundes sowie einer vor jeder Lyse angefertigten digitalen Subtraktionsangiographie gesichert. Nach Diagnosestellung und schriftlicher Einwilligung der Patienten wurden diese schnellstmöglich der intraarteriellen Lysetherapie zugeführt.

Alle Patienten erhielten eine lokoregionäre intraarterielle Lysetherapie mit Actilyse® in einer Dosierung von 20mg/24h unter gleichzeitiger intravenöser Vollheparinisierung mit Heparin (Liquemin®) mit einer Ziel-PTT von 60-80 Sekunden. Der arterielle Zugang erfolgte über die Punktion der A. femoralis in retrograder / Cross-Over oder antegrader Technik. Nach Einlegen einer Schleuse in Seldinger-Technik wurde über den eigentlichen Lysekatheter eine Bolusgabe von 5mg Actilyse® intraarteriell injiziert. Der Lysekatheter wurde proximal über dem Thrombus liegend fixiert und die Langzeitlysetherapie über die ersten 24 Stunden gestartet. Entsprechend dem angiologischen Bild in der Kontrolluntersuchung wurde die Lyse über weitere 24, bzw. 48 Stunden (nach einer erneuten Kontrolle durch eine DSA) bis zu maximal 72 Stunden weitergeführt. Bei letztlich nicht erfolgreicher Lysetherapie, im Sinne eines persistierenden Verschlusses beziehungsweise insuffizienter Thrombolyse und somit weiterhin bestehender Minderperfusion der betroffenen Extremität, wurden die Patienten einer alternativen Therapie (radiologisch interventionelle Rekanalisation, operative Thrombektomie, Bypassanlage) zugeführt. Die Durchführung und die Ergebnisse der Lysetherapie wurden sowohl im radiologischen Patientenverwaltungsprogramm SIENET sowie im chirurgischen Patientenverwaltungsprogramm QUIMS dokumentiert.

Zur Erfassung des Langzeiterfolges der Lysetherapie (1-Jahres-Offenheitsrate) wurden bei allen Patienten mit einer primär erfolgreichen Lysetherapie (n=175) die Daten der Berichte der Nachkontrolle in der Gefäß-Sprechstunde der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des UKSH Schleswig-Holstein (Campus Kiel) erfasst. Bei Patienten, deren Daten auf diese Weise nicht erfasst werden konnten, wurden die Hausärzte zur aktuellen Anamnese und zu eventuell aufgetretenen, mit der Lyse in Zusammenhang stehenden Komplikationen seit dem Zeitpunkt der Lyse schriftlich befragt.

3.4 Datenerfassung und statistische Analyse

Das Patientenkollektiv wurde mit Hilfe des Patientenverwaltungsprogrammes SIENET in Zusammenarbeit mit der Klinik für Diagnostische- und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Kiel) erarbeitet. Zu allen in die Studie eingeschlossenen Patienten wurden dann anhand der digital erfassten Patientenakten im chirurgischen Verwaltungsprogramm QUIMS (Qualitäts Informations Management System) die erforderlichen Daten und Parameter gesammelt.

Die erfassten Parameter finden sich in Tabelle 3.1.

Die Patienten- und Untersuchungsdaten wurden zunächst in einer Excel-Tabelle zusammengefasst, dann Datenschutz gerecht verschlüsselt und für die Statistik verarbeitet.

Die statistischen Tests wurden mit dem Statistikprogramm SPSS („statistical package for the social sciences“) Version 15 durchgeführt.

Zur Berechnung von Unterschieden beziehungsweise Signifikanzen der nominalskalierten Daten wurde der Chi-Quadrat-Test nach Pearson für nicht-parametrische Daten verwendet. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson überprüft die Unabhängigkeit von Variablen mit nominalem Skalenniveau und damit indirekt den Zusammenhang der Merkmale. Variablen gelten dann als voneinander unabhängig, wenn die beobachtete Häufigkeit der einzelnen Zeilen mit der erwarteten übereinstimmt. Ist der p-Wert $<0,05$, ist es wahrscheinlich, dass es in der Grundgesamtheit einen Zusammenhang zwischen den Merkmalen gibt. Bei der Subgruppenanalyse der Patienten mit Poplitealaneurysma sowie der Betrachtung

des Einflusses des Geschlechts auf die Lyseergebnisse verwendeten wir zudem den Fisher-Test-(exakter Chi-Quadrat-Test). Zur Analyse der Dauer der Lysetherapie wurden der Mittelwert, die Standardabweichung sowie der Standardfehler des Mittelwertes errechnet, für die Prüfung der Signifikanz wurden der Levene-Test der Varianzgleichheit sowie der T-Test für die Mittelwertgleichheit bei unabhängigen Stichproben verwendet. Als signifikant wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit von $p \leq 0,05$ angesehen, Irrtumswahrscheinlichkeiten von $p \leq 0,005$ deuteten wir als hochsignifikante Ergebnisse.

3.5 Endpunkte und Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Lysetherapie wurden zu zwei Zeitpunkten erfasst. Zum einen bei Beendigung des stationären Aufenthaltes nach der intraarteriellen Lysetherapie, zum anderen bei einem Nachkontrolltermin, der mindestens ein Jahr nach der Hospitalisation erfolgt sein musste.

Als primärer Endpunkt wurde der klinische Erfolg der Lysetherapie gewählt, definiert als die bildgebende Auflösung eines thromboembolischen Verschlusses mit entsprechender Rekanalisation des Gefäßes mit klinischer Remission der vor der Lyse bestehenden Symptomatik nach Ende der Hospitalisation (Kurzzeiterfolg) und nach einem Jahr (Langzeiterfolg). Weiterhin betrachtet wurden als sekundäre Endpunkte Komplikationen der Lysetherapie, die Notwendigkeit erneuter Lysetherapien oder einer Operation .

Weitere Subgruppenanalysen führten wir im Bezug auf das vor der Lyse bestehende Stadium der pAVK nach der Fontaine- und Rutherfordklassifikation, der Dauer der Symptomatik bis zum Lysebeginn, der Dauer der Lysetherapie sowie der Lokalisation des Gefäßverschlusses durch. Bei der Lysetherapie verschlossener Bypässe wurde zwischen verschiedenen Bypassmaterialien und der Lokalisation der Bypässe differenziert.

3.6 Deskriptive Statistiken

3.6.1 Patientenalter

In der Studie lag das Patientenalter zwischen 31,5 und 95,2 Jahren, die Patienten waren im Mittel 69,67 Jahre alt ($\pm 12,15$ Jahre). Ein Altershistogramm ist in Abbildung 3.1 dargestellt.

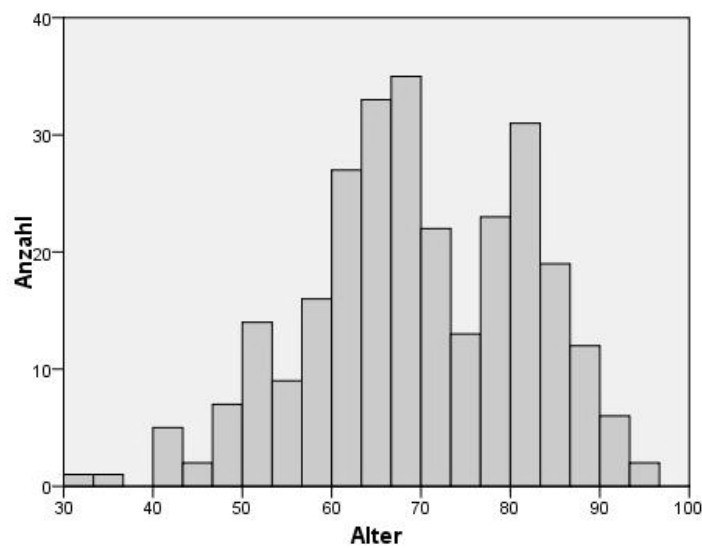


Abbildung 3.1 Altershistogramm des Patientenkollektivs

3.6.2 Geschlecht

Es wurden 150 (54%) männliche und 128 (46%) weibliche Patienten untersucht.

Tabelle 3.1 Endpunkte und Erfassungsparameter der Studie aus dem Patientenverwaltungssystem QUIMS

Primärer Endpunkt
Erfolg der Lysetherapie: bildgebende Auflösung eines thromboembolischen Verschlusses mit Rekanalisation des Gefäßes und klinischer Remission der vor der Lyse bestehenden Symptomatik <ul style="list-style-type: none"> - Kurzzeiterfolg der Lysetherapie bei Ende der Hospitalisation - Langzeiterfolg bei der Kontrolle nach einem Jahr (1-Jahres-Offenheit)
Sekundäre Endpunkte / Subgruppenanalysen
Stadium nach Rutherford (1,2,3,4,5,6)
Stadium nach Fontaine (1, 2a, 2b, 3, 4)
Dauer der Lysetherapie (24, 48, 72 Stunden)
Lokalisation des Verschlusses <ul style="list-style-type: none"> - Beckenetage - Oberschenkelarterien - Poplitealarterien - Unterschenkelarterien - Bypässe
Lokalisation der Bypässe <ul style="list-style-type: none"> - Femoro-popliteal - Femoro-crural - Popliteo-popliteal
Material der Bypässe <ul style="list-style-type: none"> - PTFE - Autologe Vene - Keine Angabe
Dauer der Anamnese der Ischämie / des schmerzhaften Ereignisses <ul style="list-style-type: none"> - Weniger als 6 Stunden - 6-24 Stunden - 24 Stunden bis 7 Tage - mehr als 7 Tage
Ätiologie des Verschlusses <ul style="list-style-type: none"> - Thromboembolisch - Aufgrund einer vorbestehenden Stenose
Zusätzliche interventionelle Maßnahmen <ul style="list-style-type: none"> - PTA - Stentimplantation - PTA + Stentimplantation
Vorhandensein eines Poplitealaneurysmas
Geschlecht, Alter des Patienten, betroffene Seite des Verschlusses

4. Ergebnisse

4.1 Kurz- und Langzeitergebnisse der Lysetherapie

Bezogen auf den primäre Lyseerfolg, definiert als die bildgebende Auflösung eines thromboembolischen Verschlusses mit entsprechender Rekanalisation des Gefäßes mit klinischer Remission der vor der Lyse bestehenden Symptomatik nach Ende der Hospitalisation, waren 62,95% (n=175) der Lysen erfolgreich, bei 37,05% (n=103) mussten aufgrund eines nicht erfolgreichen Lyseversuchs andere Therapieoptionen ergriffen werden. Die ermittelte Offenheitsrate nach einem Jahr mit klinischer Remission der vor der Lyse bestehenden Symptomatik, war bei 129 (46,4%) Patienten zu beobachten, 149 (53,6%) Lysen konnte keinen primären Lyseerfolg nachweisen oder die Patienten erlitten einen Re-Verschluss der lysierten Arterie. 31,65% (n=88) mussten nach abgebrochener Lysetherapie operativ versorgt werden. 7 Patienten (2,52%) mussten nach erfolgreicher Lysetherapie innerhalb eines Jahres erneut lysiert werden. Siehe Abbildung 4.1.

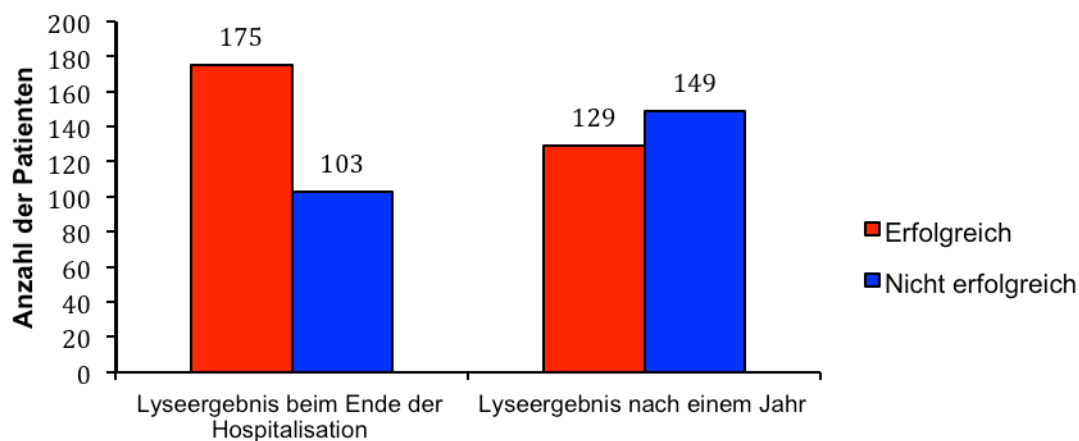


Abbildung 4.1 Kurz- und Langzeiterfolg der Lysetherapie (in Patientenzahlen)

4.2 Kurzzeitergebnisse der Lysetherapie - Subgruppenanalysen

4.2.1 Korrelation mit der Rutherford / Fontaine-Klassifikation

Das Stadium der pAVK (siehe Tabelle 1.1) hatte weder nach der Rutherford- noch der Fontaine-Klassifikation eine signifikante Auswirkung auf den primären Erfolg der Lysetherapie.

Rutherford-Klassifikation

Das Stadium nach der Rutherford-Klassifikation, in dem sich der Patient befand, hatte keine signifikante Auswirkung auf den primären Lyseerfolg. Es ist zu beobachten, dass bei Patienten mit einem Rutherford-Stadium 1-4 vor Beginn der Lysetherapie die Anzahl der erfolgreichen Lysen überwiegt, ab Stadium 5 waren mehr erfolglose als erfolgreiche Lysetherapien zu beobachten. Die meisten Patienten befanden sich im Stadium 3 (n=106) und 4 (n=125), in diesen Gruppen waren mehr erfolgreiche als erfolglose Lysen zu beobachten. Siehe Abbildung 4.2.

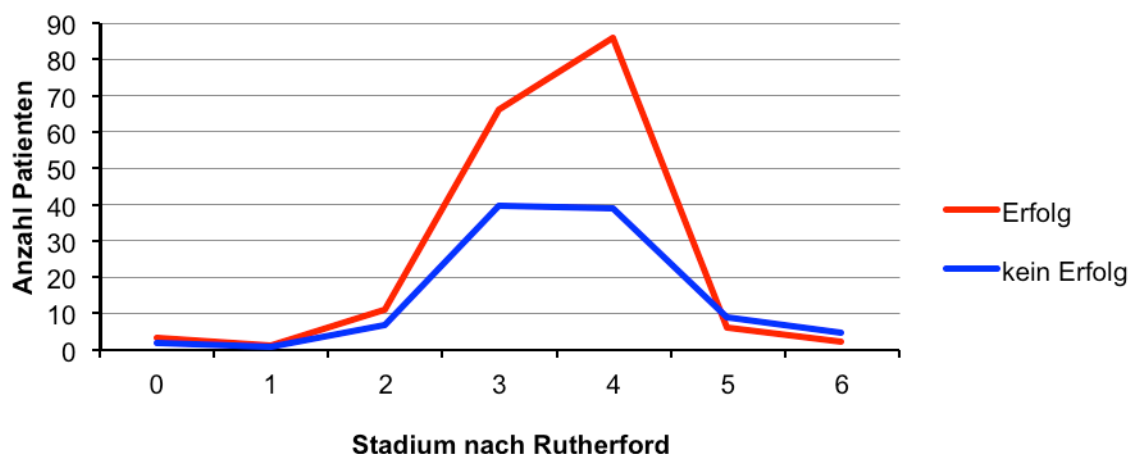


Abbildung 4.2 Kurzzeiterfolg der Lysetherapie im Zusammenhang mit der Rutherford-Klassifikation (in Patientenzahlen), $p=0,175$

Fontaine-Klassifikation

Nach der Fontaine-Klassifikation waren bei Patienten im Stadium I bis III mehr erfolgreiche als erfolglose Lysen zu beobachten (siehe Abbildung 4.3). In Stadium IV überwogen die erfolglosen Lyseversuche. Die größte Patientengruppe stellten die Stadien IIb (n=105) und III (n=123) dar, hier überwogen die erfolgreichen Lysen.

Eine signifikante Auswirkung des Stadiums nach Fontaine vor Lysebeginn ließ sich nicht beobachten.

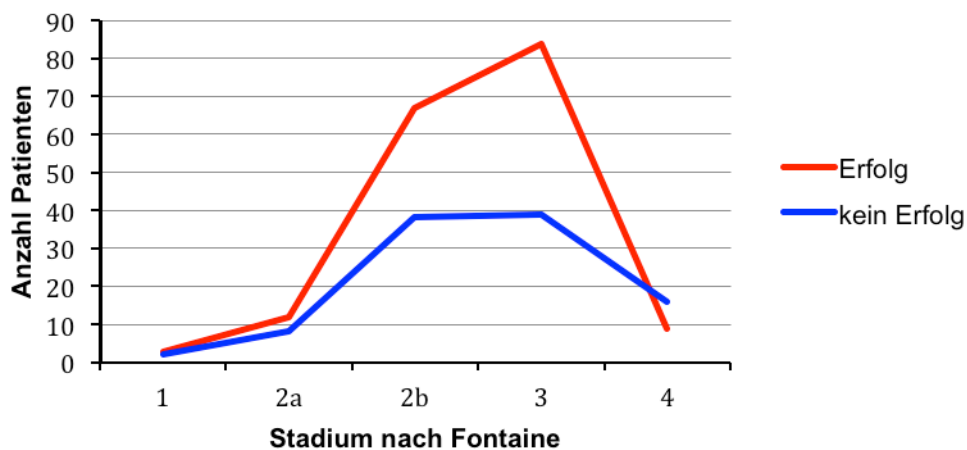


Abbildung 4.3 Kurzzeiterfolg der Lysetherapie im Zusammenhang mit der Fontaine-Klassifikation (in Patientenzahlen), $p=0,051$

4.2.2 Geschlecht und betroffene Extremität

Das Geschlecht der Patienten sowie die Seite der betroffenen Extremität (links oder rechts) hatten keine signifikante Auswirkung auf den Lyseerfolg.

4.2.3 Dauer der Lysetherapie

Der Zusammenhang der Dauer auf den Erfolg der Lysetherapie wurde durch eine Einteilung der Patienten in drei Gruppen untersucht. Es wurde zwischen Patienten mit einer Lysetherapiedauer von bis zu 24 Stunden, 24-48 Stunden und 48-72

Stunden unterschieden. Dabei zeigte sich ein hochsignifikanter Zusammenhang zwischen der Dauer der Lysetherapie und dem primären Lyseerfolg. So waren innerhalb der ersten 24h bei 80 Patienten (51,3%) die Lyse erfolgreich, bei 76 (48,7%) nicht erfolgreich. Bei Patienten mit einer Lysedauer bis zu 48 Stunden hatte die Lyse bei 77,7% (n=80) Erfolg, bei 22,3% (n=23) keinen Erfolg. Eine Lyse zwischen 48 und 72 Stunden führte bei 78,9% (n=15) der Patienten zum Erfolg, bei 21,1% (n=4) hatte sie keinen. Siehe Abbildung 4.4.

Der Mittelwert der Dauer erfolgreicher Lysen im Vergleich der drei Gruppen betrug 1,63 Tage ($\pm 0,64$), nicht erfolgreiche Lysen hatten eine mittlere Dauer von 1,3 Tagen ($\pm 0,54$) bei einem p-Wert $< 0,001$.

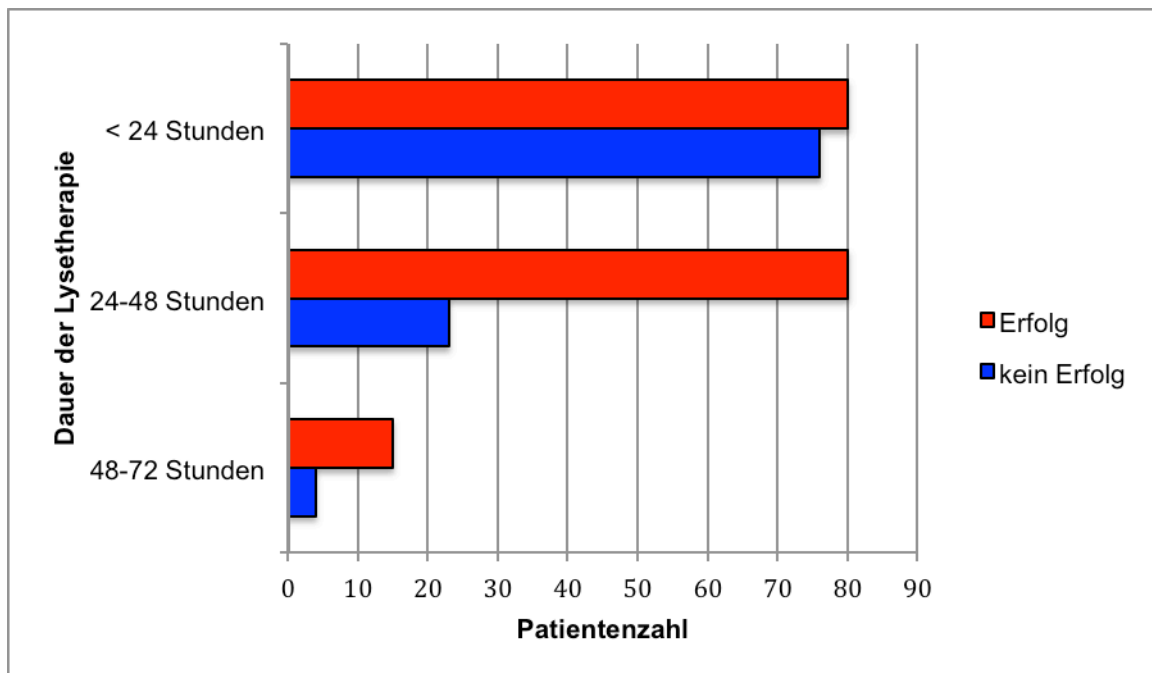


Abbildung 4.4 Kurzzeiterfolg der Lysetherapie im Zusammenhang mit der Dauer der Lysetherapie (in Patientenzahlen), $p < 0,001$

4.2.4 Lokalisation des Verschlusses

Die Lokalisation des Verschlusses hatte sowohl in der Auswertung der einzelnen Arterien als auch in der Einteilung in Etagen keine signifikante Auswirkung auf den primären Lyseerfolg.

Zur Einteilung nach Etagen siehe Tabelle 4.1, prozentuale Verteilung der Verschlüsse nach Etagen siehe Diagramm 4.5.

12 Patienten hatten einen arteriellen Verschluss in der Beckenetape, wovon 75% (n=9) erfolgreich lysiert werden konnten. Bei 25% (n=3) hatte die Lyse keinen Erfolg. 97 Patienten stellten sich mit einer Verschlussymptomatik der Oberschenkelarterien vor, von diesem Kollektiv konnten 64,9% (n=63) erfolgreich lysiert werden, 35,1% (n=34) blieben ohne Lyseerfolg. Von 58 Patienten mit einem poplitealen Verschluss wurden 63,8% (n=37) erfolgreich lysiert, 36,2% (n=21) konnten nicht lysiert werden. Einen Unterschenkelarterienverschluss wiesen 30 Patienten auf, 56,7% erfolgreich lysiert (n=17), 43,3% nicht erfolgreich (n=13). 81 Bypassverschlüsse wurden lysiert, von denen 60,5% (n=49) erfolgreich und 39,5% (n=32) nicht erfolgreich durch die Lyse therapiert wurde (siehe Abb. 4.6).

Tabelle 4.1 Einteilung der Arterienverschlüsse nach Etagen

Etage	Zugehörige Gefäße
Beckenetape (hierbei handelt es sich um Ausnahmefälle, da in diesem Bereich ansonsten eine direkte Operationsindikation besteht)	Arteria iliaca communis Arteria iliaca externa
Oberschenkeletape	Arteria femoralis communis Arteria profunda femoris Arteria femoralis superficialis
Poplitealetape	Arteria poplitea mit Segmenten I,II und III
Unterschenkeletape	Truncus tibiofibularis Arteria tibialis anterior Arteria tibialis posterior Arteria fibularis
Bypässe	Bypässe aller Etape wurden gesondert betrachtet

Lokalisation

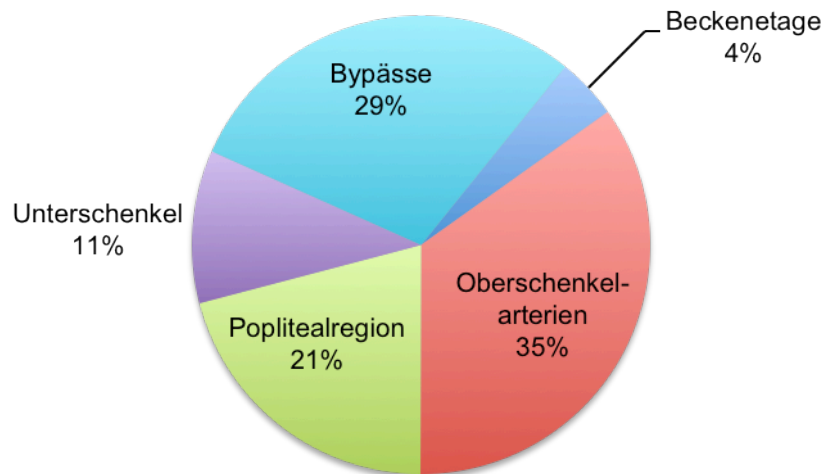


Abbildung 4.5 Lokalisation der verschlossenen Extremitätenarterien

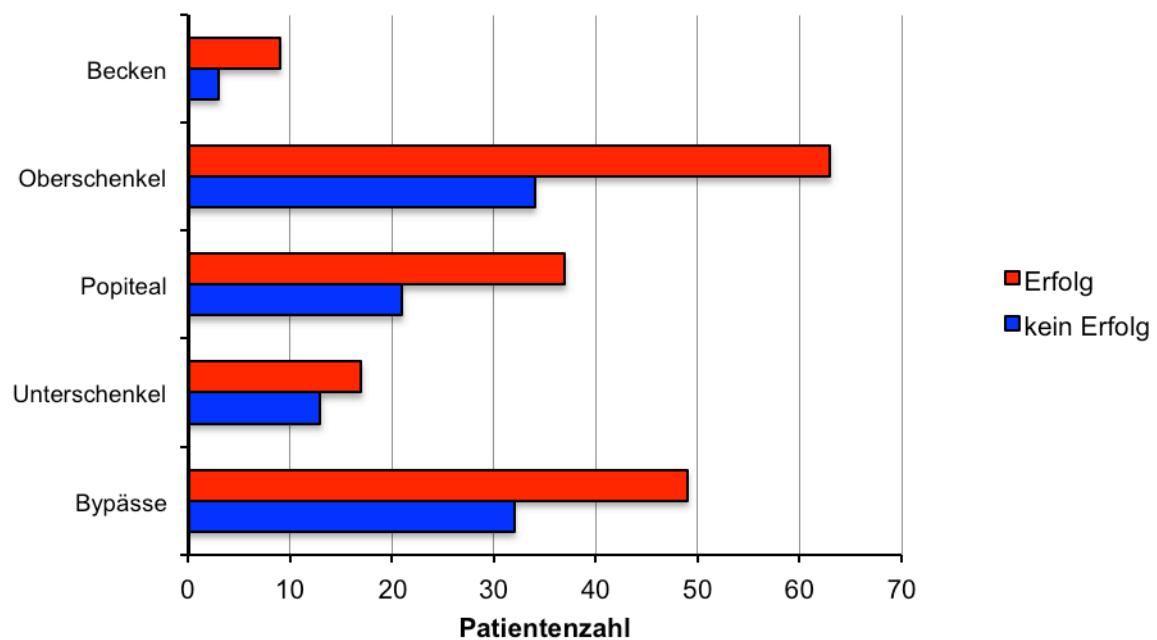


Abbildung 4.6 Kurzzeiterfolg der Lysetherapie im Zusammenhang mit der Lokalisation des Verschlusses (in Patientenzahlen), $p=0,800$

4.2.5 Bypassverschlüsse – Lokalisation und Materialien

Material

Das Material der verschlossenen Bypässe zeigte keinen signifikanten Einfluss auf den primären Erfolg der Lysetherapie. Von 65 verschlossenen Bypässen aus Polytetrafluorethylen (PTFE) konnten 55,4% (n=36) erfolgreich lysiert werden, bei 44,6% (n=29) blieb die Lyse ohne Erfolg. Patienten mit Bypässen aus autologem Venenmaterial profitierten zu 55,6% (n=5) von der Lyse, 44,4% (n=4) der Lysen hatten keinen Erfolg (siehe Abbildung 4.7). Bei 1,8 % (n=5) der Patienten konnten keine Angaben über das verwendete Material aus den vorliegenden Datensätzen entnommen werden.

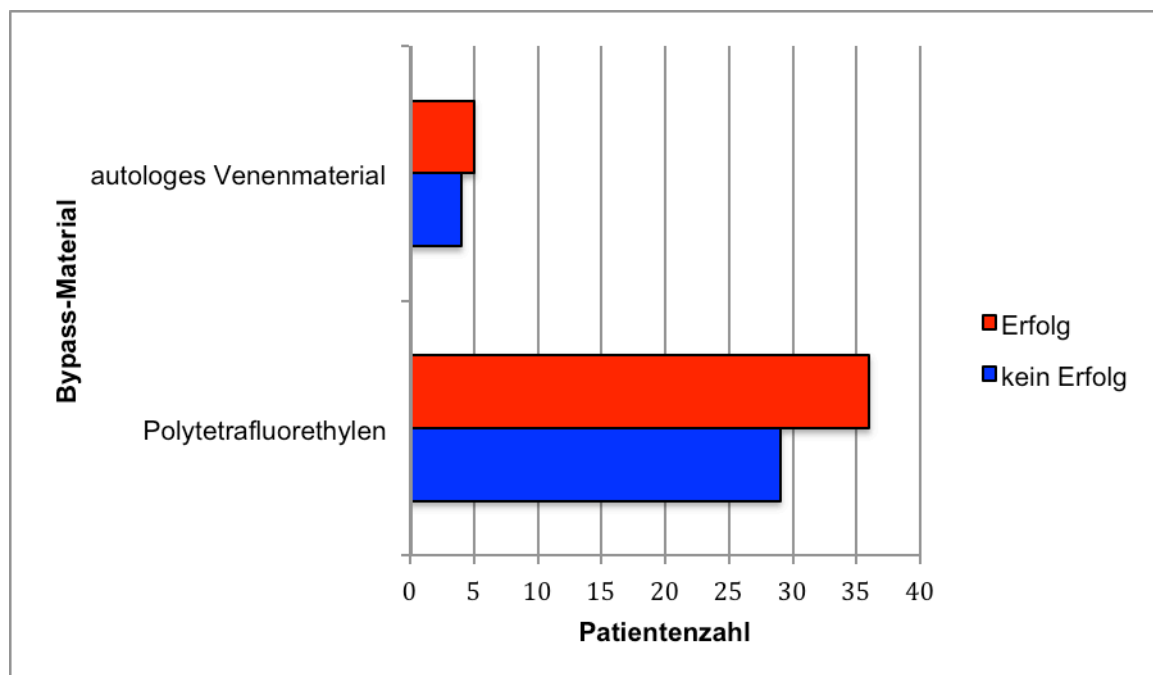


Abbildung 4.7 Kurzzeiterfolg der Lysetherapie im Zusammenhang mit dem Material des verschlossenen Bypasses (in Patientenzahlen), $p=0,561$

Lokalisation

Die Lokalisation eines verschlossenen Bypasses stellt einen signifikanten Faktor für den primären Erfolg der Lysetherapie dar. 61 Patienten mit einem femoro-poplitealen Bypass wurden lysiert, hiervon 62,3% (38) mit Erfolg, 37,7% (n=23) erfolglos. Einen femoro-cruralen Bypassverschluss wiesen 15 Patienten auf, bei diesen hatte die Lyse bei 26,7% (n=4) Erfolg, bei 73,3% (n=11) keinen Erfolg. Bei den Patienten mit einem popliteo-poplitealen Bypass (n=5) konnten 80% erfolgreich lysiert werden (n=4), 20% (n=1) nicht (siehe Abb. 4.8).

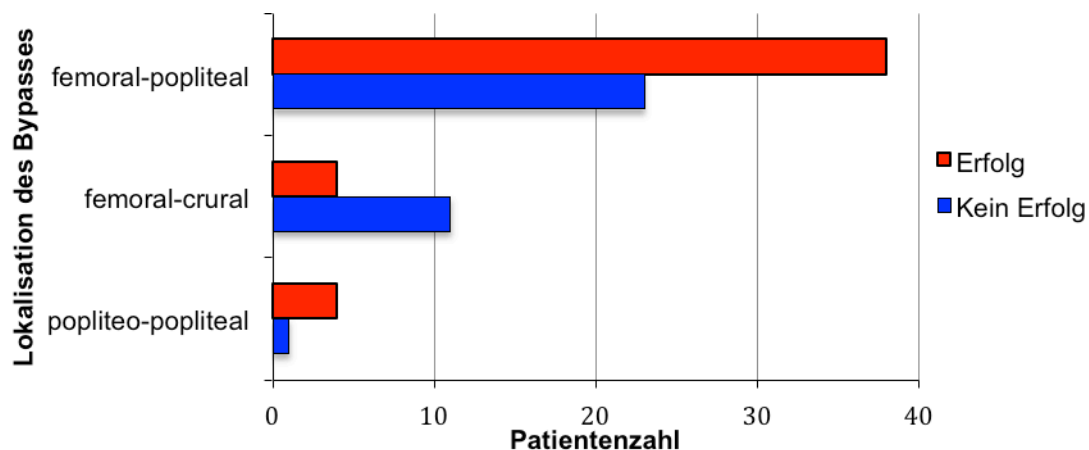


Abbildung 4.8 Kurzzeiterfolg der Lysetherapie im Zusammenhang mit der Lokalisation des verschlossenen Bypasses (in Patientenzahlen), $p=0,025$

4.2.6 Dauer der Symptomatik bis zum Beginn der Therapie

Die Dauer vom Beginn der Symptomatik bis zum Therapiebeginn ist ein signifikanter Parameter für den primären Lyseerfolg. Bei Patienten, die innerhalb der ersten Woche nach Beginn der klinischen Symptomatik lysiert wurden, überwogen die erfolgreichen gegenüber den erfolglosen Lysen. Erfolgte die Lyse später als 7 Tage nach dem Beginn der Beschwerdesymptomatik, konnten weniger Patienten erfolgreich lysiert werden (siehe Abbildung 4.9 und 4.10).

Eingriffe, die aufgrund eines thromboembolischen Zufallsbefundes ohne klinische Symptomatik erfolgten, wurden bei 7 Patienten durchgeführt. Es zeigte sich in 71,4% (n=5) ein Erfolg der Lysetherapie, bei 28,6% (n=2) war kein Lyseerfolg zu verzeichnen. Bei 1,8 % (n=5) der Patienten war keine Angabe über die Dauer der klinischen Symptome zu erheben.

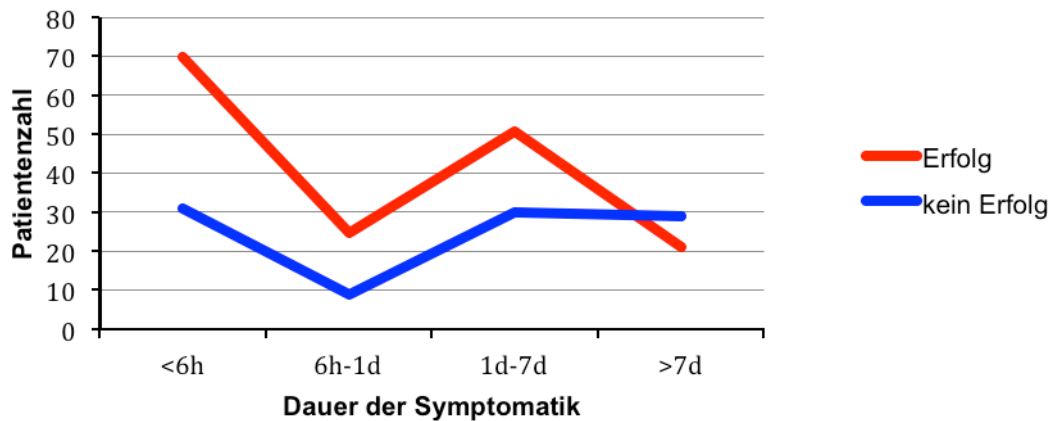


Abbildung 4.9 Kurzzeiterfolg der Lysetherapie im Zusammenhang mit der Dauer der Symptomatik bis zum Beginn der Behandlung (in Patientenzahlen) $p=0,023$

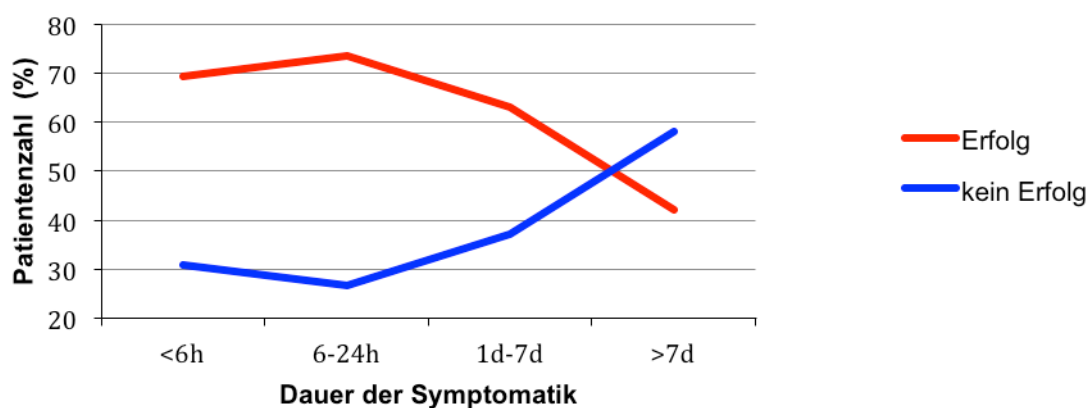


Abbildung 4.10 Kurzzeiterfolg der Lysetherapie im Zusammenhang mit der Dauer der Symptomatik bis zum Beginn der Therapie (in Prozent), $p=0,023$

4.2.7 Ätiologie des Verschlusses

Im untersuchten Patientengut hatten 79,5 % der Patienten (n=221) ein thromboembolisches Ereignis ohne zu erkennende vorbestehende Stenose, von diesen konnten 60,6% (n=134) erfolgreich lysiert werden, 39,4% (n=87) nicht. Es wurden 20,5% (n=56) Patienten bei vorbestehender Stenose lysiert, davon 73,2% (n=41) mit Erfolg, 26,8% (n=15) ohne.

Bei 0,4% (n=1) der Patienten lag eine Wanddissektion vor, die Lysetherapie trug hier nicht zur Lösung der Verschlussproblematik bei.

4.2.8 Zusätzliche interventionelle Maßnahmen

Eine tendentielle Verbesserung der Erfolgsrate der Lysetherapie, bezogen auf die primäre Eröffnung des Extremitätenverschlusses, konnte für die PTA und Stentimplantation nachgewiesen werden. 33 (91,67%) Patienten, die zusätzlich zur Lysetherapie eine PTA erhielten, konnten erfolgreich lysiert werden, gegenüber 3 (8,33%) mit nicht erfolgreicher Lyse. Siehe Abbildung 4.11.

Bei zusätzlicher Stentimplantation (PTA + Stent) war bei 26 (78,79%) Patienten ein primärer Lyseerfolg zur erzielen, bei 7 (21,21%) war die Lyse nicht erfolgreich.

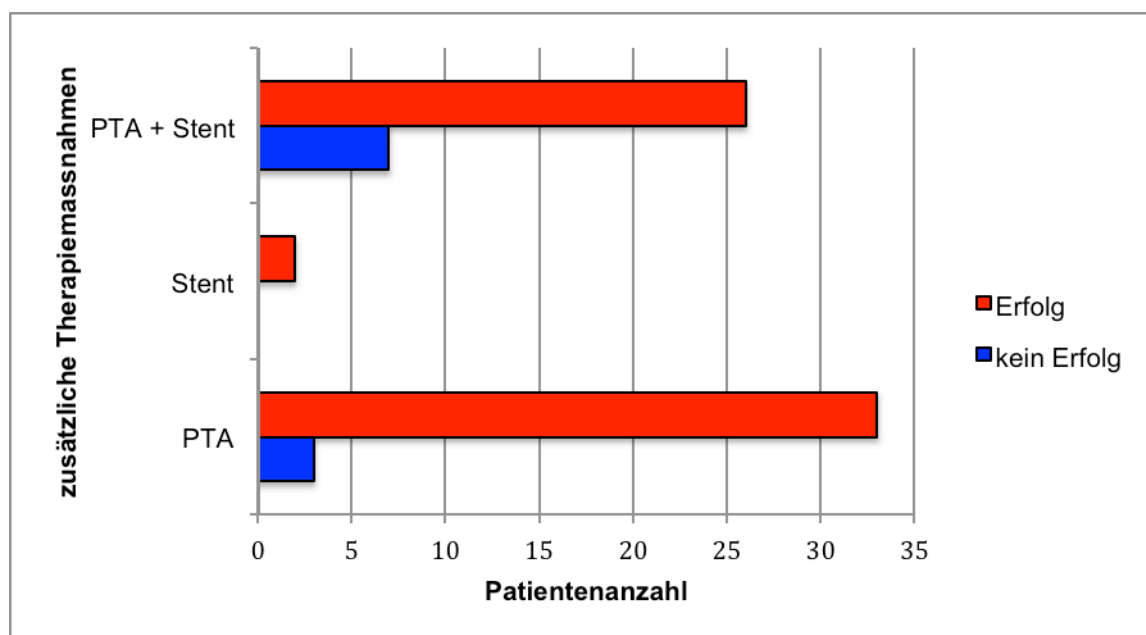


Abbildung 4.11 Kurzzeiterfolg der Lysetherapie im Zusammenhang mit zusätzlichen interventionellen Maßnahmen (in absoluter Patientenzahl)

4.2.9 Vorliegen eines Poplitealaneurysmas

Das Vorliegen eines Poplitealaneurysmas im Bezug auf den primären Lyseerfolg zeigte keinen signifikanten Einfluss ($p=0,05$), jedoch konnten von 11 Patienten mit einem Poplitealaneurysma 10 erfolgreich lysiert werden (90,91%).

4.3 Langzeitergebnisse der Lysetherapie - Subgruppenanalysen

4.3.1 Korrelation mit der Rutherford / Fontaine-Klassifikation

Rutherford-Klassifikation

Das Stadium nach Rutherford zum Zeitpunkt der Lyse zeigte keinen signifikanten Einfluss auf die Offenheitsrate nach einem Jahr. Eine Übersicht zeigt Abb. 4.12.

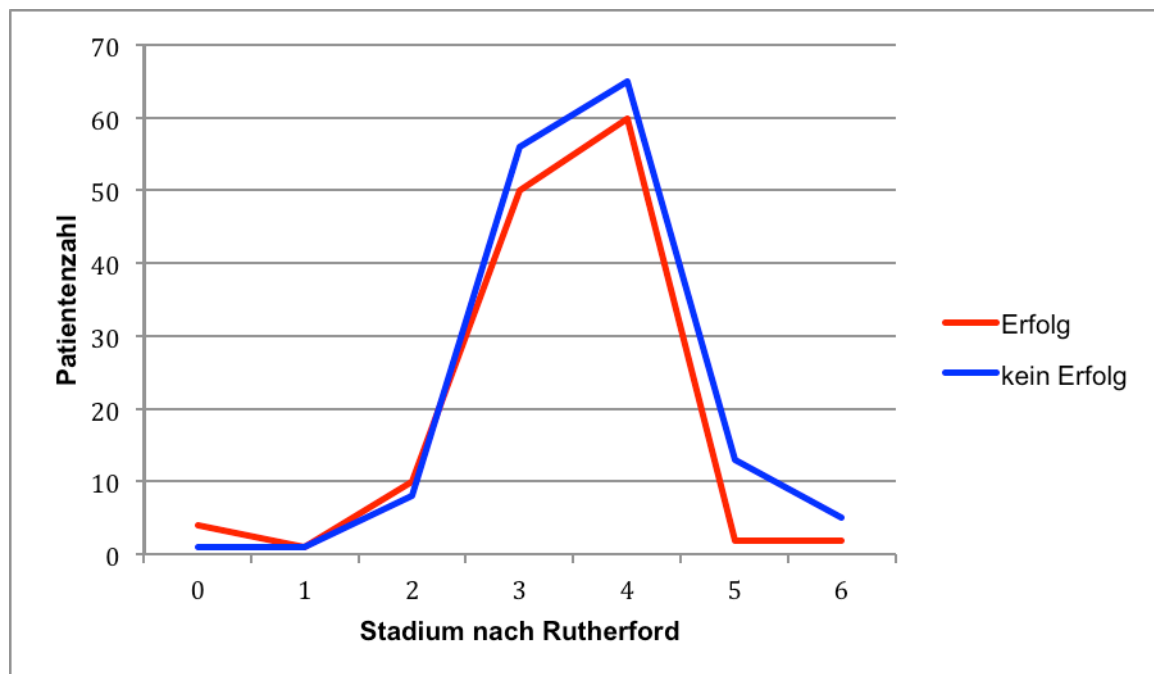


Abbildung 4.12 Langzeiterfolg der Lysetherapie nach einem Jahr im Zusammenhang mit der Rutherford-Klassifikation (in Patientenzahlen), $p=0,104$

Fontaine-Klassifikation

Für den Langzeiterfolg zeigte sich eine signifikante Korrelation des Fontaine-Stadiums mit dem Lysebeginn. Erfolgreiche Lysen überwogen in den Gruppen der Patienten, die ein Stadium I und IIa nach Fontaine aufwiesen. Patienten in den Fontaine-Stadien IIb, III und IV konnten überwiegend nicht erfolgreich lysiert werden. Wieder ist zu beachten, dass sich der größte Patientenanteil in den Stadien IIb und III nach Fontaine befand (siehe Abb. 4.13).

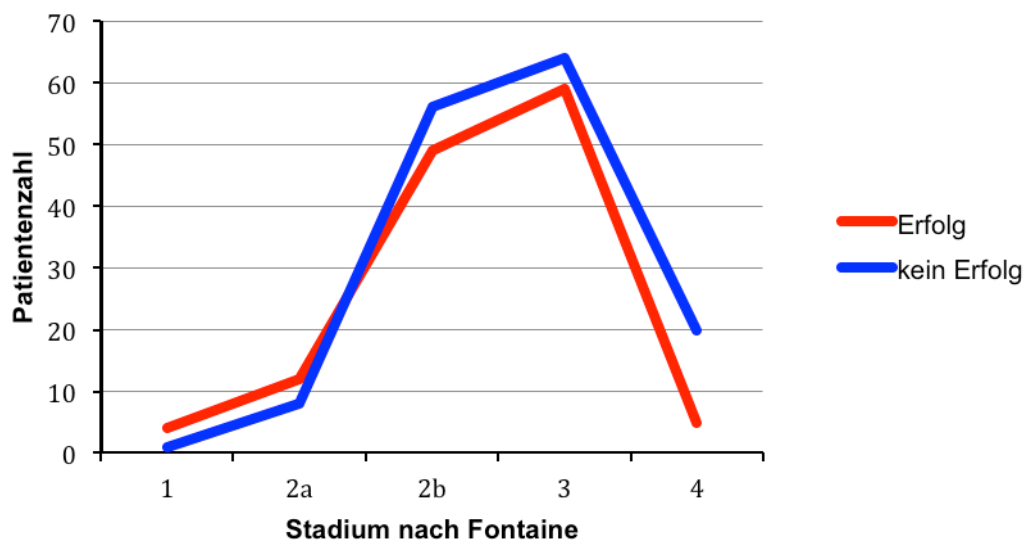


Abbildung 4.13 Langzeiterfolg der Lysetherapie nach einem Jahr im Zusammenhang mit der Fontaine-Klassifikation (in Patientenzahlen), $p=0,028$

4.3.2 Geschlecht und betroffene Extremität

Das Geschlecht sowie die Seite der betroffenen Extremität (rechts oder links), stellte auch im Bezug auf den Langzeiterfolg der Lysen keinen signifikanten Einflussfaktor dar.

4.3.3 Dauer der Lysetherapie

Die Dauer der Lyse zeigte einen signifikanten Einfluss auf die 1-Jahres-Offenheitsrate ($p < 0,001$). Patienten, die nur eine 24-Stunden-Lyse erhalten hatten ($n=156$), konnten eine Erfolgsrate von 35,3% ($n=55$) aufweisen, bei 64,7% ($n=101$) war kein Erfolg zu verzeichnen. Bei einer Lysedauer von 2 Tagen ($n=103$) waren 60,2% ($n=62$) der Lysen erfolgreich, 39,8% ($n=41$) hatten keinen Erfolg. Die Erfolgsrate bei Patienten mit einer Lysedauer von 3 Tagen ($n=19$) lag bei 63,2% ($n=12$), 36,8% ($n=7$) hatten keinen Erfolg. Siehe Abbildung 4.14.

Im Mittel dauerten erfolgreiche Lysen 1,67 Tage ($\pm 0,64$), nicht erfolgreiche Lysen hatten eine mittlere Dauer von 1,37 Tagen ($\pm 0,57$), $p=0,048$.

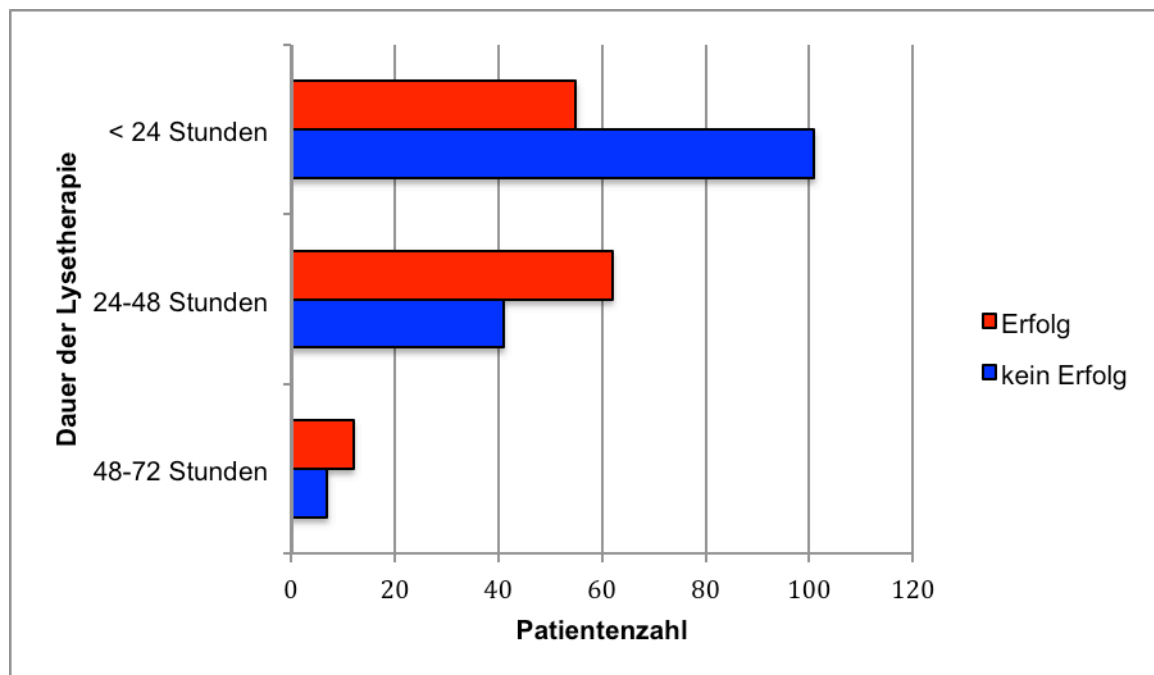


Abbildung 4.14 Langzeiterfolg der Lysetherapie im Zusammenhang mit der Dauer der Lysetherapie (in Patientenzahlen), $p<0,001$

4.3.4 Lokalisation des Verschlusses

Die Lokalisation des Verschlusses stellte keine signifikante Einflussgröße für die 1-Jahres-Offenheitsrate dar. Auffällig ist die hohe Re-Verschluss-Zahl bei lysierten Bypässen. Siehe Abbildung 4.15.

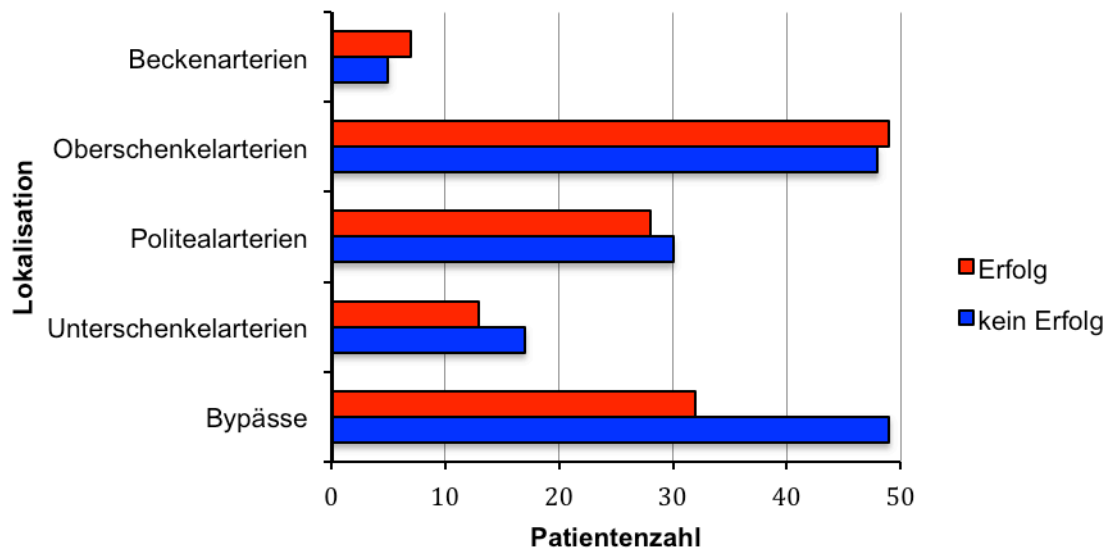


Abbildung 4.15 Langzeiterfolg der Lysetherapie nach einem Jahr im Zusammenhang mit der Lokalisation des verschlossenen Gefäßes (in Patientenzahlen), $p=0,543$

4.3.5 Bypassverschlüsse – Lokalisation und Materialien

Material

Das für einen Bypass verwendete Material zeigte keine signifikante Auswirkung auf den Langzeiterfolg der Lysetherapie. Von 65 Patienten, die aufgrund eines PTFE-Bypass-Verschluss lysiert wurden, konnten 24,5% auf längere Sicht erfolgreich lysiert werden, 75,4% erlitten einen Re-Verschluss. Verschlussene Bypässe aus autologem Venenmaterial ($n=9$) konnten zu 55,6% ($n=5$) erfolgreich lysiert werden, bei 44,4% ($n=4$) der Patienten verschloss sich der Bypass innerhalb eines Jahres erneut. Bei 1,8 % ($n=5$) der Patienten konnte keine Angabe über das verwendete Bypassmaterial gemacht werden. Siehe Abbildung 4.16.

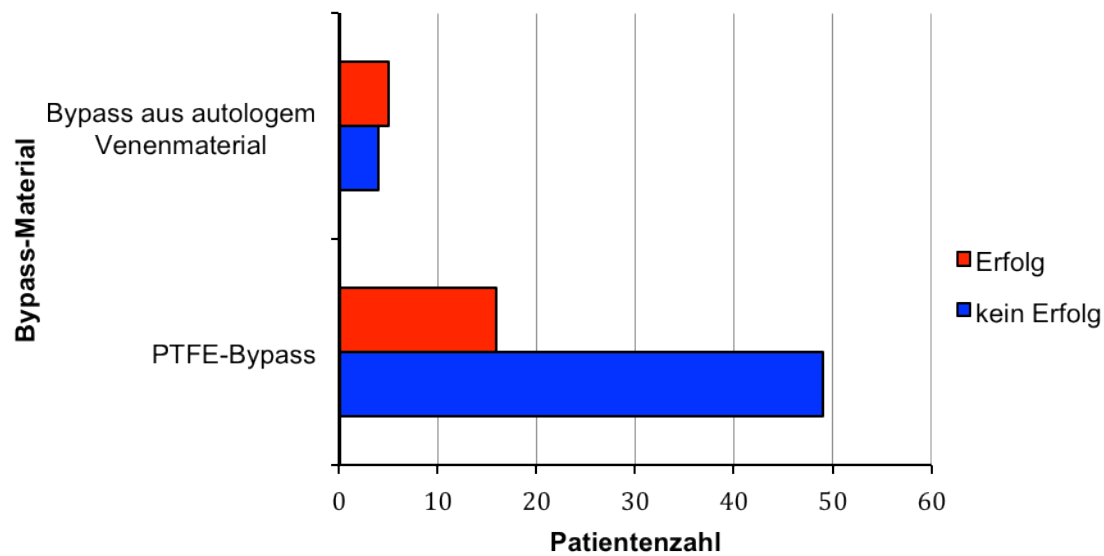


Abbildung 4.16 Langzeiterfolg der Lysetherapie nach einem Jahr im Zusammenhang mit dem Material des verschlossenen Bypasses (in Patientenzahlen), $p=0,137$

Lokalisation

Es wurden 61 Patienten mit einem femoro-poplitealen Bypass lysiert, hiervon auf die 1-Jahres-Offenheitsrate bezogen 34,4% ($n=21$) erfolgreich, 65,6% ($n=40$) ohne Erfolg. Von 15 lysierten Patienten mit einem femoro-cruralen Bypass erzielten 13,3% ($n=2$) der Lysen einen Langzeiterfolg, 86,7% ($n=13$) erlitten einen Re-Verschluss. Ein popliteo-poplitealer Bypassverschluss musste bei 5 Patienten lysiert werden, wovon, auf die 1-Jahres-Offenheitsrate gesehen, nur einer erfolgreich eröffnet werden konnte (siehe Abbildung 4.17). Die Bypasslokalisierung ergab somit keinen signifikant bedeutenden Parameter ($p=0,246$) für den Langzeit-Lyseerfolg über ein Jahr.

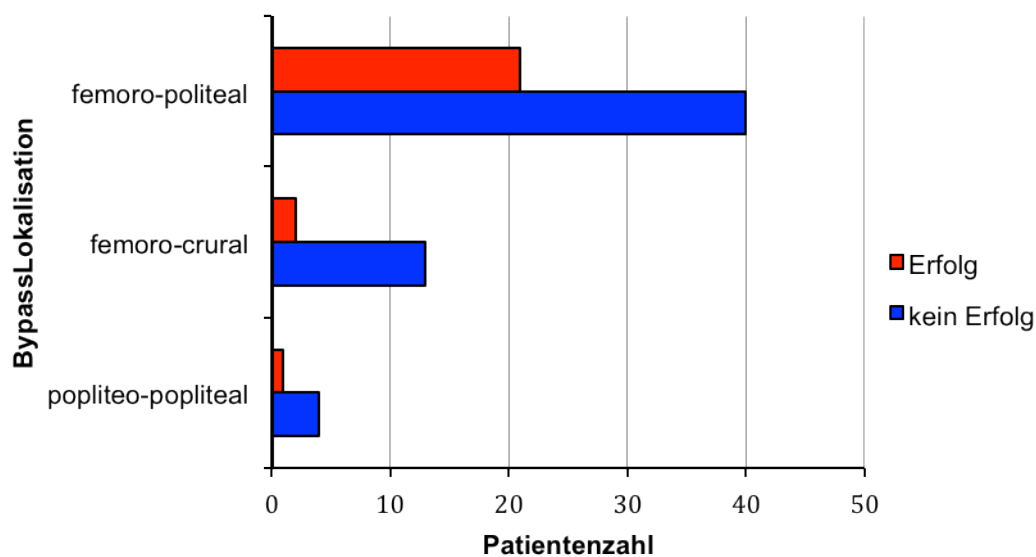


Abbildung 4.17 Langzeiterfolg der Lysetherapie nach einem Jahr im Zusammenhang mit der Lokalisation des verschlossenen Bypasses (in Patientenzahlen), $p=0,246$

4.3.6 Dauer der Symptomatik bis zum Beginn der Therapie

Der Zeitraum vom Beginn einer Symptomatik bis zum Beginn der Therapie ist als signifikanter Faktor für den Langzeiterfolg der Behandlung zu betrachten.

Bei Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der klinischen Symptomatik lysiert wurden, konnten auf den Langzeiterfolg gesehen mehr erfolgreiche als nichterfolgreiche Lysen verzeichnet werden, wurde die Lyse später als 24 Stunden nach dem Zeitpunkt der ersten Beschwerdesymptomatik durchgeführt, überwogen die nicht erfolgreichen Lysen (siehe Abbildung 4.18 und 4.19).

Patienten, die innerhalb von sechs Stunden eine Lyse erhielten ($n=101$), hatten eine Langzeiterfolgsrate von 52,5% ($n=53$) gegenüber 47,5% ($n=48$), bei denen keine 1-Jahres--Offenheitsrate erreicht werden konnte. Wurde die Lysetherapie zwischen sechs und 24 Stunden begonnen ($n=34$), war die Langzeiterfolgsrate 52,9% ($n=18$), 47,1% ($n=16$) hatten keinen Langzeiterfolg vorzuweisen. Bei der Gruppe der Patienten, die innerhalb des Zeitraums von 1-7 Tage nach Symptombeginn lysiert wurden ($n=81$) konnte zu 45,7% ($n=37$) eine Offenheitsrate von 1 Jahr erreicht

werden, bei 54,3% nicht. Bei Lysebeginn später als 7 Tage nach Beginn der Symptomatik (n=50) konnten noch 28,0% (n=14) der Patienten einen Langzeiterfolg vorweisen, 72,0% (n=36) der Lysen waren im Bezug auf die 1-Jahres-Offenheitsrate nicht erfolgreich.

Bei Patienten, die aufgrund eines thromboembolischen Zufallsbefundes ohne klinische Symptomatik zu einem elektiven Eingriff einbestellt wurden (n=7), konnte eine 1-Jahres-Offenheitsrate von 71,4% (n=5) erzielt werden, 28,6% (n=2) waren auf längere Sicht nicht erfolgreich.

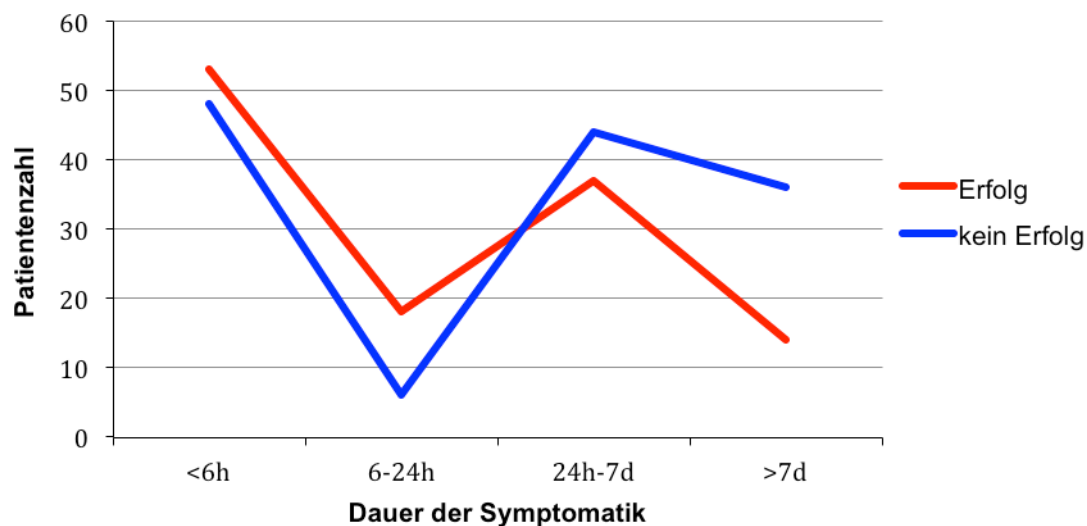


Abbildung 4.18 Langzeiterfolg der Lysetherapie nach einem Jahr im Zusammenhang mit der Dauer der Symptomatik bis zum Beginn der Therapie (in Patientenzahlen), $p=0,031$

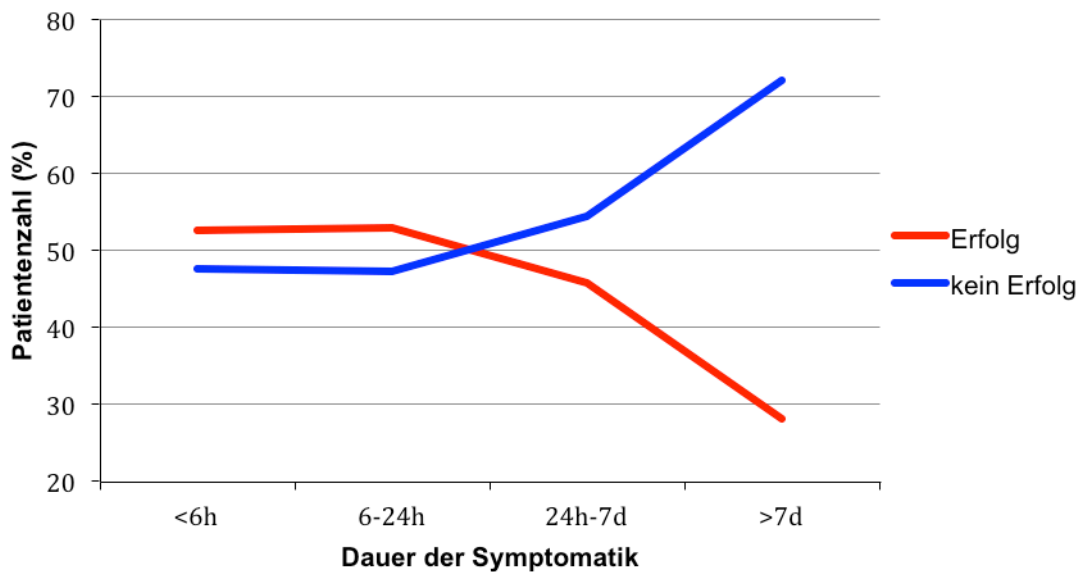


Abbildung 4.19 Langzeiterfolg der Lysetherapie nach einem Jahr im Zusammenhang mit der Dauer der Symptomatik bis zum Beginn der Therapie (In Prozent), $p=0,031$

4.3.7 Ätiologie des Verschlusses

Bei 56 Patienten fand sich eine dem Verschluss zugrunde liegende Stenose, die 1-Jahres-Offenheitsrate lag hier bei 55,4% ($n=31$), 44,6% ($n=25$) erlitten einen Re-Verschluss innerhalb eines Jahres. Von den 221 Patienten ohne vorliegende Stenose konnten 44,3% ($n=98$) auf ein Jahr gesehen erfolgreich lysiert werden, die Re-Verschlussrate war hier 55,7% ($n=123$).

4.3.8 Zusätzliche interventionelle Maßnahmen

Im Bezug auf den Langzeiterfolg zeigten sich hoch signifikante Unterschiede bei zusätzlich angewandten interventionellen Maßnahmen. Patienten, die mit einer PTA versorgt wurden ($n=36$), hatten zu 72,2% ($n=26$) eine Offenheitszeit von einem Jahr zu verzeichnen, bei 27,8 % musste ein Re-Verschluss verzeichnet werden. Alle Patienten, die mit einem Stent versorgt wurden ($n=2$) konnten im Bezug auf die 1-Jahres-Offenheitsrate erfolgreich lysiert werden. Wurden Patienten mit einer PTA und Stent versorgt ($n=33$), lag die Offenheitsrate über 1 Jahr bei 66,7% ($n=22$), 33,3% ($n=11$) erlitten einen erneuten Verschluss. Siehe Abbildung 4.20.

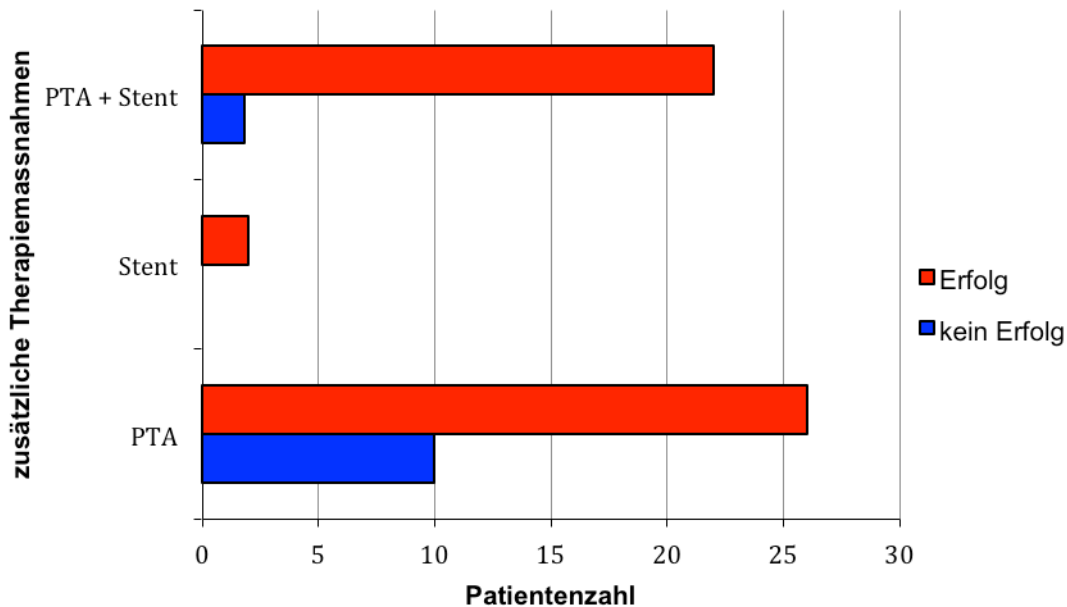


Abbildung 4.20 Langzeiterfolg der Lysetherapie nach einem Jahr im Zusammenhang mit zusätzlich eingesetzten interventionellen Maßnahmen (in Patientenzahlen)

4.4 Komplikationen

Komplikationen der Lysetherapie traten bei 51 Patienten auf, wobei 37 Patienten blutungsassoziierte Komplikationen erlitten, 12 Patienten nicht-blutungsassoziierte Komplikationen. In Tabelle 4.4 finden sich aufgetretene Komplikationen mit Angabe der Häufigkeit.

Unter der Lyse verstarben 2 Patienten, hiervon eine Patientin an Multiorganversagen bei Sepsis, ein Patient verstarb bei unklarer Ursache (eine Obduktion wurde durch die Angehörigen abgelehnt).

Tabelle 4.2 Komplikationen der Lysetherapie und Häufigkeit ihres Auftretens

Art der Komplikation	Anzahl der betroffenen Patienten	Anteil in % der Gesamtpatientenzahl
Blutungsassoziierte Komplikationen		
Leistenhämatom	18	6,5
Unterschenkel-Hämatom	4	1,4
Oberschenkelhämatom	2	0,8
Inguinale Blutung	1	0,4
Retroperitoneale Blutung	1	0,4
Verschlechterung der Perfusion der lysierten Extremität	1	0,4
Verschlechterung der Perfusion des anderen Beines	1	0,4
Diffuse abdominell Blutung	1	0,4
Perikatheterthrombose	1	0,4
Blutung nach Anwendung eines Rotarex-Katheters	1	0,4
Aneurysma spurium	1	0,4
TIA	1	0,4
Lungenembolie	1	0,4
Nicht blutungsassoziierte Komplikationen		
Patient entfernt die Schleuse selbst	5	1,8
Ruheschmerz unter der Lyse	3	1,1
Fieberhafter Infekt	1	0,4
Pneumonie	1	0,4
Pectanginöse Beschwerden	1	0,4

5. Diskussion

In der vorliegenden retrospektiven Studie wurden alle im Zeitraum vom 01.01.2001 bis 31.07.2008 in der Universitätsklinik Schleswig-Holstein (Campus Kiel) aufgrund eines Extremitätenarterienverschlusses mit r-tPA lokoregionär lysierten Patienten (n=278) eingeschlossen. Das gesamte Spektrum klinischer Stadien der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (I-IV nach Fontaine) wurde in die Studie eingeschlossen. Die hohe Patientenzahl sowie die homogene Altersverteilung sprechen für eine hohe Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse.

Als primärer Endpunkt wurde der klinische Erfolg der Lysetherapie gewählt, definiert als die bildgebende Auflösung eines thromboembolischen Verschlusses mit entsprechender Rekanalisation des Gefäßes mit klinischer Remission der vor der Lyse bestehenden Symptomatik nach Ende der Hospitalisation (Kurzzeiterfolg) und nach einem Jahr (Langzeiterfolg). Als sekundäre Endpunkte wurden Komplikationen der Lysetherapie, die Notwendigkeit erneuter Lysetherapien oder einer Operation gewählt.

Subgruppenanalysen wurden im Bezug auf das vor der Lyse bestehende Stadium der pAVK nach der Fontaine- und Rutherfordklassifikation, die Dauer der Symptomatik bis zum Lysebeginn, die Dauer der Lysetherapie sowie die Lokalisation des Gefäßverschlusses durchgeführt.

Die Ergebnisse und Subgruppenanalysen sollen der Erstellung eines Behandlungsregimes beitragen, um ein verbessertes klinisches Ergebnis für bestimmte Patientengruppen mit einer akuten Extremitätenischämie zu erreichen.

Die intraarterielle Lysetherapie mit r-tPA ist in der Therapie der akuten Extremitätenischämie der unteren Extremitäten ein probates Mittel für die alleinige Therapie und eine Möglichkeit, Zeit für die Entscheidung, chirurgische oder radiologisch-interventionelle Maßnahmen zu ergreifen, zu gewinnen [34]. Die Behandlung sollte durch einen erfahrenen Arzt, der zudem auf interventionelle und chirurgische Behandlungsmöglichkeiten zurückgreifen kann, erfolgen [35]. Drei große Multicenter-Studien verglichen das primär chirurgische Vorgehen mit dem

thrombolytischen Therapieansatz. Die ROCHESTER-Studie zeigte eine Gegenüberstellung der thrombolytischen Streptokinase-Therapie und der primär chirurgischen Behandlung bei Patienten (n=114) mit schwerer Extremitätenischämie von weniger als 7 Tagen Anamnesedauer. Die STILE-Studie verglich die Ergebnisse von 393 Patienten mit nicht-embolischer Extremitätenischämie mit einer Symptomatik von weniger als 6 Monaten, die randomisiert in eine Gruppe mit primär chirurgischem Therapieregime (n=144), eine Gruppe mit r-tPA-Lyse-Therapieansatz (n=177) und eine Gruppe mit einer Urokinase-Lyse-Strategie (n=112) verteilt wurden. In der TOPAS (Phase I und II) Studie, wurden die Ergebnisse von 272 Patienten, die, bei einem Arterien- oder Bypassverschluss eine Extremitätenischämie von weniger als 14 Tagen aufwiesen, eine Lysetherapie mit rekombinanter Urokinase erhalten hatten mit denen von 272 primär chirurgisch behandelten Patienten. Durch diese Untersuchungen konnte gezeigt werden, dass die Lysetherapie, sowohl mit r-tPA als auch mit Uro- und Streptokinase als Thrombolytikum, als initiale Therapie die Risiken folgender chirurgischer Behandlungsoptionen senkt und die Beinerhaltungsraten erhöht. In Kauf genommen werden musste hierbei ein erhöhtes Risiko schwerer Blutungen und blutungsbedingter Schlaganfälle [36]. In den wichtigsten Endpunkten wie Mortalität und Amputationsrate konnten keine, beziehungsweise nur sehr geringe Unterschiede zwischen dem chirurgischen und interventionellen Verfahren bewiesen werden [37].

In unserer Untersuchung wurde als primärer Endpunkt der Erfolg der intraarteriellen Lysetherapie im Kurz- und Langzeitverlauf nach einem Jahr, definiert als die bildgebende Auflösung eines thromboembolischen Verschlusses mit entsprechender Rekanalisation des Gefäßes mit klinischer Remission der vor der Lyse bestehenden Symptomatik, gewählt. Dies konnte bei unserem Patientenkollektiv bei 62,95% (n=175) der Fälle für den Kurzzeiterfolg und für 46,4% (n=129) der Fälle für den Langzeiterfolg verzeichnet werden.

Als signifikant bedeutsame Faktoren für den voraussichtlichen Erfolg der Lysetherapie konnten von Ouriel et al. 1994 sowie von der Arbeitsgruppe um Katzel 2001 mehrere Parameter identifiziert werden. Ein vorliegender Diabetes mellitus, eine höhere Anzahl verschlossener Gefäße, steigendes Alter, eine kurze Ischämiedauer, höhere Stadien nach Fontaine sowie ein neurologisch-sensorisches

Defizit vor der Lyse sind mit einer Verminderung des Lyseerfolges verbunden [38, 39]. Bezüglich der Größe eines Verschlusses konnten Ouriel et. al zeigen, dass Patienten mit langen Verschlussstrecken von einer initialen Lysetherapie profitierten [40], wohingegen Berridge et. al einen niedrigeren Lyseerfolg bei zunehmender Verschlusslänge feststellten (Verschlusslänge < 5cm: 63% erfolgreiche Lysen; Verschlusslänge <15cm: 42% erfolgreiche Lysen) [41]. Laut der Arbeitsgruppe um Spengel hat die Länge des Verschlusses keinen Einfluss auf das Outcome der Lyse mit r-tPA [42]. Auch das Thrombusvolumen korreliert laut einer Untersuchung von Ouriel et. al nicht mit dem Erfolg der Lysetherapie, jedoch mit der Reperfusionzeit ($p=0,02$) sowie der Dauer der Lyse ($p=0,01$) [39].

Die mittlere Dauer einer erfolgreichen Lysetherapie wird in der Literatur mit Zeiten zwischen 18 und 40 Stunden angegeben, ist jedoch stark vom verwandten Thrombolytikum sowie der Dosierung abhängig. Des Weiteren kann eine initiale Bolusgabe die Gesamtdauer der Lyse erheblich verkürzen, verbunden jedoch mit einem erhöhten Risiko für Blutungskomplikationen [43, 44]. In der STILE-Studie konnte bei gleicher Sicherheit und Effektivität eine kürzere mittlere Gesamtylisedauer (8h) mit r-tPA im Vergleich zu Urokinase (mittlere Lysedauer 24h) gezeigt werden. Die Amputationsrate in der Gruppe der mit r-tPA behandelten Patienten war mit 5,9% geringer als in der Gruppe der mit Urokinase behandelten Patienten (Amputationsrate 8,9%) [45].

In unseren Ergebnissen zeigte sich eine erfolgreiche Lyse im Mittel nach 1,63 Tagen ($\pm 0,54$) (=39,12 Stunden). Innerhalb der ersten 24h lag die Erfolgsrate bei 51,3%, sie stieg bei 48-stündiger Lyse auf 77,7%. Weitere 24h (Gesamtdauer 72h) brachten nur einen leichten Anstieg der Erfolgsrate auf 78,9%. Die steigende Erfolgsrate zeigte sich auch in der Langzeitbeobachtung, nach 1 Jahr lagen die Erfolgsraten bei 35,3% nach 24h-Lyse, 60,2% nach 48h und 63,2% nach 72h. Die auf den Langzeiterfolg gesehen erfolgreiche Lyse dauerte im Mittel 1,67 Tage ($\pm 0,57$) (=40,08 Stunden). Mit einer mittleren Lysedauer von 39,12 beziehungsweise 40,08 Stunden unterscheiden sich unsere Daten im Vergleich zur TOPAS-(Phase II)-Studie [46], mit einer mittleren Lysedauer von 24,4 Stunden, um mehr als 12 Stunden für eine erfolgreiche Lysetherapie.

Die Dauer der Anamnese (vom Symptom- bis zum Therapiebeginn) ist einer der wichtigsten Parameter für den Erfolg der Lyse. Browse et. al konnten in einer Untersuchung bei 100 Patienten mit akuten, subakuten und chronischen Extremitätenischämien zeigen, dass eine Lysetherapie umso effektiver ist, je früher sie begonnen wird. Dies konnte für Patienten, die mit Streptokinase lysiert wurden, ebenso festgestellt werden, wie bei Patienten, die mit tPA behandelt worden waren [47]. Mehrere Arbeitsgruppen zeigten, dass Lysen, die zeitnah nach dem Symptombeginn begonnen wurden eine bessere Erfolgsquote aufwiesen als später begonnene. Spengel et. al konnten zeigen, dass Patienten mit einem Verschluss jünger als fünf Wochen mehr von der Lyse profitierten (erfolgreiche Lysen 96%) als Patienten die einen Verschluss älter als fünf Wochen aufwiesen (erfolgreiche Lysen 82%) [42]. Berridge et. al untersuchten den Lyseerfolg bei Patientengruppen mit unterschiedlicher Dauer der Verschluss symptomatik nach Lysetherapie mit tPA. Patienten mit einem Verschluss jünger als eine Woche konnten zu 72% erfolgreich lysiert werden, Patienten mit einem Verschluss älter als 6 Monate nur zu 24% [41]. Nur die Arbeitsgruppe um Breukink kam in einer Untersuchung von 129 mit Urokinase lysierten Patienten zu dem Ergebnis, dass die Dauer der Anamnese keine Aussagekraft über den Erfolg der Lysetherapie besitzt [48].

Unsere Ergebnisse zeigen einen signifikanten Unterschied zwischen Gruppe 1 (Symptome < 7 Tage) und Gruppe 2 (Symptome > 7 Tage). Während in der Gruppe 1 die erfolgreichen Lysen überwogen (63-73,5%), ging die Erfolgsrate in Gruppe 2 auf 42% zurück. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit weiteren Untersuchungen, die den gleichen Zeitrahmen berücksichtigten: Sowohl die STILE-Studie als auch Strohschneider et al. [49] konnten eine sinkende Erfolgsrate in Abhängigkeit zur Dauer der bestehenden Verschluss symptomatik nachweisen. So zeigten Patienten mit einem kürzer als 14 Tage bestehenden Gefäßverschluss eine Erfolgsrate von 84,9 %, diese sank jedoch bei der Gruppe mit einer länger als 14 Tage vorhandenen Okklusion auf 63,9 % [45].

Sowohl für den primären Erfolg als auch den Langzeiterfolg konnte in der STILE-Studie eine höhere Rate an andauernden beziehungsweise Re-Verschlüssen für Patienten mit einer Ischämiedauer von größer 14 Tagen (58,2% nichterfolgreiche Lysen) im Gegensatz zu Patienten mit einer Ischämiedauer von weniger als 14 Tagen (Misserfolgsrate 48,6%) gezeigt werden.

Im Gegensatz zu den Leitlinien der 7. American College of Chest Physicians Consensus - Konferenz, die eine Lyse für Patienten mit einer Symptombdauer unter 2 Wochen vorschlagen [50], zeigte sich in unseren vorliegenden Ergebnissen im Bezug auf den Langzeiterfolg eine schlechtere Erfolgsrate sogar schon bei Patienten mit einer Beschwerdesymptomatik größer eines Tages (28,0-45,7%) gegenüber Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Symptome behandelt wurden (52,5-52,9%). Es müsse also versucht werden die Lyse innerhalb der ersten 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik des akuten Extremitätenarterienverschlusses zu beginnen. Wenn dies nicht gelänge, sei mit sinkenden Erfolgsaussichten auf die Wiedereröffnung der peripheren Strombahn zu rechnen.

Die Auswirkungen des Stadiums der Extremitätenischämie nach Fontaine und Rutherford vor der Lysetherapie auf den primären und den Langzeiterfolg der Lysetherapie sind nach der derzeit vorliegenden Studienlage nicht eindeutig geklärt. Nach Breukink et. al besitzt die Stadieneinteilung nach Fontaine vor der Lysetherapie keine Aussagekraft über den Erfolg derselben [48], Earnshaw et. al konnten jedoch ein schlechteres Outcome nach Thrombolyse (bezogen auf das amputationsfreie Überleben innerhalb eines Zeitraumes von 30 Tagen) bei Patienten mit höheren Fontaine-Stadien nachweisen. Patienten mit einem Stadium II nach Fontaine erreichten zu 83% die 30-Tages-Grenze nach Thrombolysebeginn ohne Amputation, während Patienten mit Stadium III diesen Zeitraum nur zu 74% und Patienten mit Stadium IV nur zu 63% ohne Amputation überlebten. [38]. Unser Ergebnisse zeigen eine signifikante Abhängigkeit des Lyseerfolges vom Stadium der pAVK nach Fontaine oder Rutherford nur für den Langzeiterfolg und die Einteilung nach Fontaine ($p=0,028$), wobei das Signifikanzniveau des Zusammenhanges zwischen Stadium nach Fontaine und primärem Lyseerfolg nur knapp ($p=0,051$) nicht erreicht wurde. Auf den primären Lyseerfolg bezogen, überwogen die erfolgreichen gegenüber den nicht erfolgreichen Lysen bei Patienten mit Stadium I-III nach Fontaine. Unsere Ergebnisse für den Langzeiterfolg zeigen ein Überwiegen der erfolgreichen Lysetherapie nur für Patienten mit einem vor der Lyse bestehenden Fontaine-Stadium I und IIa. Patienten in den Stadien IIb-IV konnten überwiegend nicht erfolgreich lysiert werden. Siehe Abbildung 4.3 und 4.13 (Kurz- und Langzeiterfolg der Lysetherapie im Zusammenhang mit der Fontaine-Klassifikation). Die

Lysetherapie scheint für die primäre Eröffnung eines Gefäßverschlusses in den Stadien I-III geeignet, eine auf die 1-Jahres-Offenheit gesehene erfolgversprechende Therapie stellt sie unserer Ansicht nach für Patienten mit Fontaine-Stadium I und IIa dar.

Bezüglich der Lokalisation des peripheren Gefäßverschlusses und der Beeinflussung des Lyseerfolges liegen sehr unterschiedliche Ergebnisse in der Literatur vor. Browse et. al konnten gute Ergebnisse für Aorto- femorale Graft-Verschlüsse zeigen [47]. In der STILE-Studie wurde gezeigt, dass Verschlüsse femoro-poplitealer Bypässe niedrige Erfolgsraten bei intraarterieller Lysetherapie haben, wohin gegen Mahler et. al die Lyse als Therapie der ersten Wahl für femoro-popliteale Verschlüsse sehen [45, 51]. In unserem Patientenkollektiv war die Lokalisation des Verschlusses weder für primären noch Langzeit – Lyseerfolg signifikant ausschlaggebend, auffällig war jedoch, dass die Erfolgsrate der Lysetherapie abnahm je distaler ein Verschluss lag.

Ein wichtiges Instrument stellt die intraarterielle Lyse bei der Therapie verschlossener Gefäßbypässe dar. Dies gilt laut Bandyk et. al vor allem für Verschlüsse, die kürzer als 48 Stunden verschlossen waren, bevor die Thrombolyse begonnen wurde [52]. Comerota et. al konnten zeigen, dass die Thrombolyse bei Bypassverschlüssen mit einer Dauer kürzer als 14 Tage die Beinerhaltungsrate verbessert und die chirurgischen Eingriffe minimiert werden können. Okklusionen die länger als 14 Tage bestehen, haben ein besseres Outcome, wenn sie der chirurgischen Therapie zugeführt werden [53].

Der Langzeiterfolg der Lysetherapie von Bypassverschlüssen wird von Lacroix et. al mit einer Offenheitsrate von nur 19% nach 6 Monaten angegeben [54]. Allerdings konnten hier festgestellt werden, dass die Behandlung mit r-tPA höhere Erfolgsquoten erzielen konnte als die Thrombolyse mit Urokinase und Streptokinase. Die intraarterielle Lysetherapie verschlossener Bypässe war mit 60,5% primärer und 39,5% Langzeiterfolgsrate in unserer Untersuchung erfolgreicher als bei der Arbeitsgruppe um Lacroix, dennoch nicht so erfolgreich wie bei Patienten mit Verschlüssen nativer Gefäße (primär: 65,1% , Langzeit : 50,1% erfolgreiche Lysen). Dies steht im Gegensatz zu einer Untersuchung von Strohschneider et al., deren Arbeitsgruppe für Bypässe bessere Ergebnisse (primäre Offenheitsrate 81,0%) als

bei peripheren Gefäßverschlüssen (primäre Offenheit 77,1%) erreichen konnte [49]. Die Langzeitoffenheitsrate war mit 77,2% deutlich höher als in unserem Patientenkollektiv Ergebnisse (39,5%).

Das Material eines verwendeten Bypasses zeigte bei unseren Patienten zwar keine signifikante, jedoch eine auffällige Auswirkung auf die 1-Jahres-Offenheitsrate nach der Lysetherapie. Unterschieden sich die primären Lyseergebnisse zwischen Patienten mit PTFE- Bypässen (Gruppe 1) gegen über denen mit Bypässen aus autologem Venenmaterial (Gruppe 2) noch kaum voneinander (Gruppe 1: 55,4%, Gruppe 2: 55,6% Erfolgsrate), zeigte sich nach einem Jahr eine große Zahl von Re-Verschlüssen bei den Patienten mit PTFE- Bypässen (Gruppe 1: 24,5%, Gruppe 2: 55,6%). Dies geht auch mit den Untersuchungen der Arbeitsgruppen Strohschneider, Ouriel, Hye und Gardiner einher, die ebenfalls einen Nachteil der Kunststoffbypässe auf den Langzeiterfolg nachweisen konnten. So zeigt die Untersuchung von Strohschneider et. al für Patienten mit einer Verschlussdauer kürzer als 14 Tage vergleichbare Ergebnisse für Kunststoff- und Venenbypässe (erfolgreiche Lysen bei verschlossenen Kunststoffbypässen 90,9% im Vergleich zu Venenbypässen: 89,4%). Bei Patienten mit einem Verschluss, der länger als 14 Tage bestand, hatte die Lysetherapie jedoch größeren Erfolg bei Patienten mit Kunststoffbypässen (erfolgreiche Lysen: 61,5%) im Gegensatz zu Patienten mit Venenbypässen (37,5% erfolgreiche Lysen). Die Arbeitsgruppe um Hye konnte durch Lysetherapie mit Urokinase eine Offenheitsdauer von durchschnittlich 23,8 Monaten bei Kunststoffbypässen erreichen, dem entgegen steht eine mit durchschnittlich 8,4 Monaten deutlich geringere Offenheitsdauer nach Thrombolyse von Bypässen aus Venenmaterial. Gardiner et. al konnten durch eine Studie an einem Patientenkollektiv von 62 Patienten, die eine Lysetherapie mit Streptokinase oder Urokinase erhielten, nachweisen, dass das Material eines Bypasses keinen Einfluss auf den primären, aber auf den Langzeiterfolg der Lysetherapie hat. Als weitere Faktoren, die den Erfolg der Lysetherapie beeinflussten, konnten das Alter des Bypasses, die Lokalisation und das Vorhandensein beziehungsweise die Abwesenheit einer distalen, korrigierbaren Gefäßläsion nachgewiesen werden. [49].

In unserem Patientenkollektiv machten verschlossene PTFE- Bypässe den Großteil der behandelten Bypassverschlüsse aus. Bei diesen konnten wir, gesehen auf die 1-Jahres-Offenheit, niedrigere Erfolgsraten beobachten als bei lysierten Bypässen aus Venenmaterial.

Browse et. al konnten zeigen, dass eine intraarterielle Lyse suprainguinaler Graft-Verschlüsse signifikant bessere Ergebnisse brachte als die Lyse infrainguinaler Bypassverschlüsse (unabhängig von Material des Bypasses). Von insgesamt 5 Patienten mit aorto- femoralen Bypassverschlüssen konnten 3 erfolgreich lysiert werden, bei den Patienten mit infrainguinalen Bypässen konnten bei 7 von 11 Patienten eine erfolgreiche Lysetherapie durchgeführt werden. [55]. Die Lokalisation der Bypässe in unserem Patientenkollektiv zeigte nur auf den primären Lyseerfolg gesehen eine signifikante Relevanz ($p=0,025$). Auffällig war hierbei die schlechte Erfolgsrate (26,7%) bei Patienten mit einem Bypass mit distalem Anschluss auf ein crurales Gefäß, welche nach einem Jahr noch deutlich absank (13,3%). Patienten mit distalem Bypassanschluss auf die A. poplitea profitierten mehr von der Lyse (Kurzzeiterfolg 62,3%, Langzeiterfolg 34,4%).

Schon die TOPAS-Studie zeigte, dass, um die Ergebnisse der Lysetherapie zu verbessern und für den Langzeiterfolg zu sichern, zusätzliche interventionelle Maßnahmen wie Ballondilatation und Stenteinlage notwendig sind. In einer Untersuchung von Morag et. al war nur bei 21% der Patienten die alleinige Lysetherapie ausreichend um eine Reperfusion wiederherzustellen. Der Erfolg der Kombination von Lysetherapie mit einer Angioplastie oder minimal-chirurgischen Eingriffen (erfolgreiche Reperfusion in 87%) übertraf die Ergebnisse der Patienten, die nur eine alleinige Lyse erhalten hatten (Reperfusion erfolgreich bei 67%). Unsere Ergebnisse bestätigen dies. Bei der Gruppe der Patienten die weder eine PTA noch einen Stent erhielten ($n=200$), lag die Erfolgsrate der Lyse bei primär 55,0 % und 37,5 % nach einem Jahr. Erhielten die Patienten eine Ballondilatation ($n=36$) zusätzlich zur lokalen Lyse erhöhte dies den Erfolgsrate auf 91,7% beziehungsweise die 1-Jahres-Offenheitsrate auf 72,2%. Die Kombination der PTA mit Einlage eines Stents konnte die Offenheitsrate sowohl primär (78,9%) als auch nach einem Jahr (66,7%) nicht weiter steigern, sondern hatte sogar einen negativen Effekt auf die Erfolgsraten. Die Kombination der Lysetherapie mit einer PTA muss, vor allem bei einer zugrunde liegenden Stenose, zumindest geprüft werden.

Als Sonderfall zu betrachten sind Okklusionen bei Patienten mit einem Poplitealaneurysma. Verschlüsse der A. femoralis superficialis und schlechter distaler Abstrom sind assoziiert mit Thrombosen in vorbestehenden Poplitealaneurysmen, wie Martelli et. al zeigen konnten, wobei der Durchmesser des Aneurysmas im Bezug auf die Symptomatik keinen Einfluss hat. Die Thrombolyse ist im Falle einer Ischämie mit vorliegendem Poplitealaneurysma eine gute Option den distalen Abstrom zu verbessern um einer drohenden Amputation vorzubeugen und Zeit für eine folgende operative Therapie zu gewinnen [56].

Unsere Ergebnisse zeigen, dass das Vorliegen eines Poplitealaneurysmas keinen signifikanten Einfluss auf den primären Lyseerfolg hat wobei das Signifikanzniveau nur knapp nicht erreicht werden konnte ($p=0,05$), jedoch konnten von 11 Patienten mit einem Poplitealaneurysma 10 Patienten erfolgreich lysiert werden. Zur Langzeittherapie muss zusätzlich eine operative oder interventionelle Therapie des Aneurysmas erfolgen, wie auch Browse et. al zeigen konnten, die gute Ergebnisse bei Patienten mit akuter Extremitätenischämie und vorliegenden Poplitealaneurysma mit einer Kombination aus Lysetherapie und Ligatur des Aneurysmas erzielen konnten [47].

Mit 13,3% ($n=37$) am Gesamtanteil der Patienten überwogen die blutungsassoziierten gegenüber den sonstigen Komplikationen (4,3%; $n=12$). Die Gesamtzahl der Blutungskomplikationen liegt damit im in der Literatur beschriebenen Feld zwischen 0 und 17% [34, 42, 57, 58]. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse ist fraglich, da sowohl Thrombolytika und deren Dosierungen, Schemata und Durchführung der Lysetherapien variieren. Auch muss die systemische Antikoagulation mit Heparin als Auslöser der Blutungskomplikationen mitbedacht werden. Randomisierte Studien liegen hierzu nicht vor und würden einen neuen Ansatz darstellen, die Komplikationsrate der intraarteriellen Lyse weiter zu senken.

Schwere Komplikationen wie eine Transitorische Ischämische Attacke, Lungenarterienembolie oder abdominellen Blutung (jeweils 0,4%, $n=1$) waren in unserem Patientenkollektiv sehr selten, was mit den Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen wie des STILE-Trial, der TOPAS-(Phase II)-Studie und Ergebnissen der Arbeitsgruppe um Constantini [34] einhergeht. Als das Risiko einer Major-Blutungskomplikation vergrößernde Faktoren sind nichtrauchende Patienten, eine

lange Infusionsdauer und ein geringer Knöchel-Arm-Index (ABI) zu betrachten, wie Swischuk et. al in einer retrospektiven Studie mit 70 Patienten zeigen konnten, die bei akuter Extremitätenischämie eine Lysetherapie mit r-tPA erhalten hatten. Mit Blutungskomplikationen bei 33 Patienten (47% der Gesamtpatientenzahl) war die Komplikationsrate in dieser Studie im Vergleich zur aktuellen Studienlage stark erhöht, wobei auch die Blutungen an der Punktionsstelle in die Major-Blutungskomplikationen mit einbezogen wurden [34, 42, 57-59]. In unserer Untersuchung standen lokale Komplikationen im Sinne eines Hämatoms der Leiste des Ober- beziehungsweise Unterschenkels im Vordergrund. Die vorwiegende Komplikation der nicht-blutungsassoziierten Komplikationen war die Entfernung der Schleuse durch den Patienten, aufgrund eines Durchgangssyndroms, beziehungsweise bei bekannter Demenz, selbst, was im Folgenden zum Abbruch der Lyse führte. Bei diesen Patienten muss die Indikation einer Lysetherapie besonders überdacht werden.

Mehrere Arbeiten über die Sicherheit und Effizienz von r-tPA als Thrombolytikum bei der akuten Extremitätenischämie haben gezeigt, dass r-tPA ein sicheres und wirksames Mittel zur Erreichung einer Reperfusion ist [42, 47, 57, 58, 60-62]. Hier zeigen sich eindeutige Vorteile gegenüber früher angewandten Thrombolytika wie der Streptokinase. So konnten Berridge et. al zeigen, dass die mittlere Dauer der Lysetherapie durch die intraarterielle Gabe von r-tPA mit einer mittleren Dauer von 35h kürzer als die der Lyse mit Streptokinase (mittlere Dauer 40h) war. Es konnte mit der intraarteriellen Anwendung von r-tPA ein höherer Anstieg des Ankle-Brachial-Indexes (+0.57) erreicht werden als bei der Anwendung von Streptokinase (+0,24) als Thrombolytikum. Auch die Beinerhaltungsrate über 30 Tage war bei der r-tPA-Gruppe mit 80% höher als bei der Gruppe der Patienten, die mit Streptokinase lysiert worden waren (Beinerhaltungsrate 60%). [43, 57]. Eine Verbesserung des Lyseerfolges und eine Minimierung der Komplikationen lässt sich in der Zukunft über neue Dosierschemata und die Zugabe von vasoaktiven Medikamenten erreichen. So zeigten Hess et. al, dass die low-dose-Lysetherapie bei geringerer Komplikationsrate genauso effizient wie die high-dose-Therapie ist [61]. Für die Kombination mit Prostaglandin E 1 und Lysetherapie konnten Kröger et. al höhere Erfolgsraten vorweisen als bei Patienten, die nur eine alleinige Lysetherapie erhielten [63]. Eine Beschleunigung der Thrombolyse und damit eine Verkürzung der Gesamtdauer der

Lysetherapie, der Gesamtdosis und der damit verbundenen Komplikationsraten, sowie auch eine Reduzierung der Kosten konnten Buckenham et. al für das Verfahren der Pulsed-Spray-Lyse, einem Verfahren bei dem impulsweise Thrombolytikum aus einem Katheter mit Seitenlöchern forciert in den Thrombus eingebracht wird, nachweisen [64].

6. Zusammenfassung

Die intraarterielle lokoregionäre Lysetherapie stellt für die Behandlung von akuten Extremitätenischämien ein effizientes und sicheres Verfahren neben chirurgischen und radiologisch-interventionellen Behandlungsmöglichkeiten dar. Eine Überlegenheit einer der Methoden konnte bislang von keiner der großen Multicenter-Studien (ROCHESTER, STILE, TOPAS Phase I + II) gezeigt werden.

In einem Zeitraum vom 01.01.2001 bis 31.07.2008 konnte in der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Kiel) an einem Patientenkollektiv von n=278 Patienten der Erfolg der Lysetherapie sowohl im Zeitraum direkt nach der Therapie sowie im Langzeitverlauf beobachtet werden.

Eine primäre Wiedereröffnung des verschlossenen Gefäßes konnte bei 62,95 % der Patienten (n=175) erreicht werden. Die Offenheitsrate nach einem Jahr betrug 46,4% (n=129).

Eine erfolgreiche Lysetherapie dauerte bezogen auf den direkten Erfolg im Mittel 1,63 ($\pm 0,64$) Tage, gesehen auf die 1-Jahres-Ergebnisse 1,67 ($\pm 0,64$) Tage.

Einen signifikanten Zusammenhang des Lyseerfolges konnten wir für die Zeit zwischen Beginn der Symptomatik und Beginn der Therapie nachweisen. Patienten, die innerhalb der ersten 24 Stunden nach Auftreten der Symptomatik behandelt wurden, wiesen signifikant höhere Erfolgsraten auf, als Patienten die erst nach Ablauf von 24 Stunden nach Beginn der Symptomatik lysiert wurden.

Durch zusätzliche angewandte interventionelle Maßnahmen konnte der Erfolg der Lysetherapie verbessert werden. Wurden bei Patienten zusätzlich zur Lysetherapie eine Ballondilatation durchgeführt sowie eine Angioplastie in dem zuvor verschlossenen Gefäß durchgeführt, so steigerte dies die primäre sowie die Offenheit nach einem Jahr.

Bei Bypassverschlüssen konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Lokalisation des verschlossenen Gefäßesatzes und dem primären Lyseerfolg nachgewiesen werden, für den Langzeiterfolg (1-Jahres-Offenheit) wurde das Signifikanzniveau nicht erreicht.

Einen Sonderfall stellen Patienten mit einem Poplitealaneurysma dar. Dass die Lysetherapie die Therapieoption der Wahl bei Patienten mit einem Arterienverschluss im Bereich eines Poplitealaneurysmas ist, konnte zwar nicht signifikant nachgewiesen werden, jedoch konnten bei 10 von 11 Patienten mit einem vorbestehenden Poplitealaneurysma verschlossene Gefäße direkt wiedereröffnet werden. Da im Verlauf eines Jahres die Hälfte dieser primär erfolgreich behandelten Patienten einen Re-Verschluss erlitt scheint eine Kombination mit einem radiologisch-interventionellen oder chirurgischen Verfahren im Anschluss sinnvoll.

Die Anzahl der blutungsassoziierten Komplikationen der Lysetherapie lag mit 13,31 % (n=37) im in der Literatur beschriebenen Bereich, wobei schwerwiegende Komplikationen nur bei 1,6% (n=4) der Patienten auftraten. Zwei Patienten starben unter laufender Lysetherapie, ein Patient an einer Sepsis mit Multiorganversagen, bei dem anderen Patient wurde eine Obduktion abgelehnt.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass die intraarterielle lokoregionäre Lysetherapie mit r-tPA beim akuten Extremitätenarterienverschluss eine gute Alternative zu anderen radiologisch-interventionellen und chirurgischen Verfahren darstellt. Durch Kombination mit Ballondilatation und Angioplastie kann im Einzelfall die Perfusion des Gefäßes auch auf längere Sicht und damit die Prognose weiter verbessert werden. Die Entscheidung, ob eine Lysetherapie einer chirurgischen oder radiologisch-interventionellen Therapie vorzuziehen oder vorgeschaltet werden sollte, bedarf immer einer Einzelfallentscheidung und sollte wenn möglich interdisziplinär gefällt werden.

7. Literaturverzeichnis

1. Diehm, C., S. Kareem, and H. Lawall, *Epidemiology of peripheral arterial disease*. Vasa, 2004. **33**(4): p. 183-9.
2. von der Schulenburg JM, K.H., von der Schulenburg I., *Behandlungskosten und Lebensqualität von Patienten mit pAVK*. Vasomed, 1995. **7**: p. 456-460.
3. Leng, G.C., et al., *Use of ankle brachial pressure index to predict cardiovascular events and death: a cohort study*. BMJ, 1996. **313**(7070): p. 1440-4.
4. Dormandy, J., L. Heeck, and S. Vig, *Predictors of early disease in the lower limbs*. Semin Vasc Surg, 1999. **12**(2): p. 109-17.
5. Ludwig M, K.U., Schild H., *Angiologie in Klinik und Praxis*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York, 1998: p. 46-48.
6. Critchley, J.A. and S. Capewell, *Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review*. JAMA, 2003. **290**(1): p. 86-97.
7. Anonymus, *Peripheral arterial disease in people with diabetes*. Diabetes Care, 2003. **26**(12): p. 3333-41.
8. Anonymus, *Effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial*. Am J Cardiol, 1995. **75**(14): p. 894-903.
9. Binaghi, F., et al., *Prevalence of peripheral arterial occlusive disease and associated risk factors in a sample of southern Sardinian population*. Int Angiol, 1994. **13**(3): p. 233-45.
10. Drexel, H., et al., *Predictors of the presence and extent of peripheral arterial occlusive disease*. Circulation, 1996. **94**(9 Suppl): p. II199-205.
11. Duan, J., et al., *Hyperhomocysteinemia impairs angiogenesis in response to hindlimb ischemia*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2000. **20**(12): p. 2579-85.
12. Woodburn, K.R., et al., *Relation of haemostatic, fibrinolytic, and rheological variables to the angiographic extent of peripheral arterial occlusive disease*. Int Angiol, 1995. **14**(4): p. 346-52.
13. Gudmundsson, G., et al., *Localization of a gene for peripheral arterial occlusive disease to chromosome 1p31*. Am J Hum Genet, 2002. **70**(3): p. 586-92.
14. Bhatt, D.L., et al., *International prevalence, recognition, and treatment of cardiovascular risk factors in outpatients with atherothrombosis*. JAMA, 2006. **295**(2): p. 180-9.
15. Hiatt, W.R., et al., *Superiority of treadmill walking exercise versus strength training for patients with peripheral arterial disease. Implications for the mechanism of the training response*. Circulation, 1994. **90**(4): p. 1866-74.
16. Katzel, L.I., et al., *Comorbidities and exercise capacity in older patients with intermittent claudication*. Vasc Med, 2001. **6**(3): p. 157-62.
17. J. D. Größ, D.H., C. Geißler, K. Generotzky, *Die Prostaglandintherapie der PAVK Gefäßchirurgie*, 2001. **6**: p. S 60–S 66.
18. Haumer M, M.E., *Die lokale Thrombolysetherapie arterieller Gefäßverschlüsse - Indikation, Nutzen, Risiken, Technik*. Zeitschrift für Gefäßmedizin, 2005. **2**(1): p. 12-18.

19. Norgren, L., et al., *Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC II)*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007. **33 Suppl 1**: p. S1-75.
20. Rudofsky, G. and H.H. van Laak, *Treatment costs of peripheral arterial occlusive disease in Germany: a comparison of costs and efficacy*. J Cardiovasc Pharmacol, 1994. **23 Suppl 3**: p. S22-5.
21. Büchner K, W.T., Widmer LK, *Die sozioökonomische Relevanz der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit in der Bundesrepublik Deutschland*. Springer Verlag, Berlin, 1992.
22. Waibel, P., *[Differences in the prognosis of arterial reconstruction in stage II and IV peripheral arterial disease. Results of a minimum of 15 to 25 years follow-up]*. Vasa, 1992. **21**(1): p. 46-51.
23. AbuRahma, A.F., P.A. Robinson, and S.M. Holt, *Prospective controlled study of polytetrafluoroethylene versus saphenous vein in claudicant patients with bilateral above knee femoropopliteal bypasses*. Surgery, 1999. **126**(4): p. 594-601; discussion 601-2.
24. Green, R.M., et al., *Prosthetic above-knee femoropopliteal bypass grafting: five-year results of a randomized trial*. J Vasc Surg, 2000. **31**(3): p. 417-25.
25. Jackson, M.R., et al., *The consequences of a failed femoropopliteal bypass grafting: comparison of saphenous vein and PTFE grafts*. J Vasc Surg, 2000. **32**(3): p. 498-504; 504-5.
26. Johnson, W.C. and K.K. Lee, *A comparative evaluation of polytetrafluoroethylene, umbilical vein, and saphenous vein bypass grafts for femoral-popliteal above-knee revascularization: a prospective randomized Department of Veterans Affairs cooperative study*. J Vasc Surg, 2000. **32**(2): p. 268-77.
27. Lam, E.Y., et al., *Risk factors for autogenous infrainguinal bypass occlusion in patients with prosthetic inflow grafts*. J Vasc Surg, 2004. **39**(2): p. 336-42.
28. Ballotta, E., et al., *Infrapopliteal arterial revascularization for critical limb ischemia: is the peroneal artery at the distal third a suitable outflow vessel?* J Vasc Surg, 2008. **47**(5): p. 952-9.
29. Ballotta, E., et al., *Prospective randomized study on reversed saphenous vein infrapopliteal bypass to treat limb-threatening ischemia: common femoral artery versus superficial femoral or popliteal and tibial arteries as inflow*. J Vasc Surg, 2004. **40**(4): p. 732-40.
30. Gardner, A.W. and L.A. Killewich, *Lack of functional benefits following infrainguinal bypass in peripheral arterial occlusive disease patients*. Vasc Med, 2001. **6**(1): p. 9-14.
31. Tillett/Garner, J Exp Med, 1933. **58**: p. 485-502.
32. Quinones-Baldrich, W.J., R.E. Zierler, and J.C. Hiatt, *Intraoperative fibrinolytic therapy: an adjunct to catheter thromboembolectomy*. J Vasc Surg, 1985. **2**(2): p. 319-26.
33. Klein, P., et al., *[Changes in systemic fibrinolysis and blood coagulation parameters in local thrombolysis with tissue plasminogen activator (rt-PA)]*. Vasa, 1992. **21**(3): p. 249-52.
34. Costantini, V. and M. Lenti, *Treatment of acute occlusion of peripheral arteries*. Thromb Res, 2002. **106**(6): p. V285-94.
35. Earnshaw, J.J., *Thrombolytic therapy in the management of acute limb ischaemia*. Br J Surg, 1991. **78**(3): p. 261-9.

36. Giannini, D. and A. Balbarini, *Thrombolytic therapy in peripheral arterial disease*. Curr Drug Targets Cardiovasc Haematol Disord, 2004. **4**(3): p. 249-58.
37. Shortell, C.K. and C.W. Francis, *Thrombolytic therapy for arterial thrombosis*. Curr Opin Hematol, 1999. **6**(5): p. 309-13.
38. Earnshaw, J.J., B. Whitman, and C. Foy, *National Audit of Thrombolysis for Acute Leg Ischemia (NATALI): clinical factors associated with early outcome*. J Vasc Surg, 2004. **39**(5): p. 1018-25.
39. Ouriel, K., et al., *Acute peripheral arterial occlusion: predictors of success in catheter-directed thrombolytic therapy*. Radiology, 1994. **193**(2): p. 561-6.
40. Ouriel, K. and F.J. Veith, *Acute lower limb ischemia: determinants of outcome*. Surgery, 1998. **124**(2): p. 336-41; discussion 341-2.
41. Berridge, D.C., *Advances in thrombolytic therapy*. Br J Surg, 1994. **81**(9): p. 1249-50.
42. Spengel, F.A., G. Kuffer, and H. Stiegler, *Efficacy and tolerance of recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with thrombotic or embolic occlusions of leg-arteries*. Clin Investig, 1993. **71**(4): p. 323-6.
43. Berridge, D.C., et al., *Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous recombinant tissue plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis*. Br J Surg, 1991. **78**(8): p. 988-95.
44. Razavi, M.K., et al., *Initial clinical results of tenecteplase (TNK) in catheter-directed thrombolytic therapy*. J Endovasc Ther, 2002. **9**(5): p. 593-8.
45. *Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity. The STILE trial*. Ann Surg, 1994. **220**(3): p. 251-66; discussion 266-8.
46. Ouriel, K., F.J. Veith, and A.A. Sasahara, *A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. Thrombolysis or Peripheral Arterial Surgery (TOPAS) Investigators*. N Engl J Med, 1998. **338**(16): p. 1105-11.
47. Browse, D.J., E.P. Torrie, and R.B. Galland, *Early results and 1-year follow-up after intra-arterial thrombolysis*. Br J Surg, 1993. **80**(2): p. 194-7.
48. Breukink, S.O., et al., *Thrombolysis as initial treatment of peripheral native artery and bypass graft occlusions in a general community hospital*. Ann Vasc Surg, 2004. **18**(3): p. 314-20.
49. Strohschneider T, L.S., Bruckschlegel W, Timm D, *Kathetergesteuerte intraarterielle Lysetherapie mit Alteplase bei peripheren Gefäß- und Bypassverschlüssen*. Gefäßchirurgie, 2005. **2005**(10): p. 173-180.
50. Clagett, G.P., et al., *Antithrombotic therapy in peripheral arterial occlusive disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy*. Chest, 2004. **126**(3 Suppl): p. 609S-626S.
51. Mahler, F., *[Treatment of peripheral arterial occlusive disease]*. Praxis (Bern 1994), 2001. **90**(4): p. 108-12.
52. Bandyk, D.F., *Thrombolysis in peripheral arterial graft occlusion*. Can J Surg, 1993. **36**(4): p. 372-8.
53. Comerota, A.J., et al., *Results of a prospective, randomized trial of surgery versus thrombolysis for occluded lower extremity bypass grafts*. Am J Surg, 1996. **172**(2): p. 105-12.
54. Lacroix, H., et al., *Local thrombolysis for occluded arterial grafts: is the yield worth the effort?* J Cardiovasc Surg (Torino), 1994. **35**(3): p. 187-91.

55. Browse, D.J., E.P. Torrie, and R.B. Galland, *Low-dose intra-arterial thrombolysis in the treatment of occluded vascular grafts*. Br J Surg, 1992. **79**(1): p. 86-8.
56. Martelli, E., et al., *Popliteal artery aneurysms. Factors associated with thromboembolism and graft failure*. Int Angiol, 2004. **23**(1): p. 54-65.
57. Berridge, D.C., G.S. Makin, and B.R. Hopkinson, *Local low dose intra-arterial thrombolytic therapy: the risk of stroke or major haemorrhage*. Br J Surg, 1989. **76**(12): p. 1230-3.
58. Semba, C.P., et al., *Thrombolytic therapy with use of alteplase (rt-PA) in peripheral arterial occlusive disease: review of the clinical literature. The Advisory Panel*. J Vasc Interv Radiol, 2000. **11**(2 Pt 1): p. 149-61.
59. Swischuk, J.L., et al., *Transcatheter intraarterial infusion of rt-PA for acute lower limb ischemia: results and complications*. J Vasc Interv Radiol, 2001. **12**(4): p. 423-30.
60. Agnelli, G., *Rationale for bolus t-PA therapy to improve efficacy and safety*. Chest, 1990. **97**(4 Suppl): p. 161S-167S.
61. Hess, H., et al., *Peripheral arterial occlusions: local low-dose thrombolytic therapy with recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA)*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1996. **12**(1): p. 97-104.
62. Ward, A.S., S.K. Andaz, and S. Bygrave, *Peripheral thrombolysis with tissue plasminogen activator. Results of two treatment regimens*. Arch Surg, 1994. **129**(8): p. 861-5.
63. Kroger, K., C. Buss, and G. Rudofsky, *Retrospective analysis of Rt-pa thrombolysis combined with PGE1 in patients with peripheral arterial occlusions*. Angiology, 2000. **51**(5): p. 377-84.
64. Buckenham, T.M., et al., *Accelerated thrombolysis using pulsed intra-thrombus recombinant human tissue type plasminogen activator (rt-PA)*. Eur J Vasc Surg, 1992. **6**(3): p. 237-40.

8. Anhang – Anschreiben an die weiterbehandelnden Kollegen

Folgender Fragebogen wurde an die weiter behandelnden Kollegen verschickt:

Patient befindet sich noch regelmäßig in meiner Behandlung ☐ Ja ☐ Nein

Patient ist verstorben ☐ Ja ☐ Nein

Aktuelles pAVK Stadium nach Fontaine _____

Aktuelles pAVK Stadium nach Rutherford _____

Erneute Symptomatik einer pAVK ☐ Ja ☐ Nein

(wenn ja wann) _____

erneuter Extremitätenverschluss ☐ Ja ☐ Nein

(wenn ja, Datum und Lokalisation) _____

Therapie _____

war die Therapie erfolgreich? ☐ Ja ☐ Nein

Ätiologie d. Verschlusses: thromboembolisch oder aufgrund von vorbestehender
 Stenose)

neu aufgetretenes oder bestehendes Poplitealaneurysma ☐ Ja ☐ Nein

9. Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. J. Cremer für die freundliche Überlassung des Themas sowie bei Herrn Dr. med. Justus Groß für die freundliche Betreuung und Unterstützung über die gesamte Zeit der Arbeit. Herrn Dr. M. Ernst danke ich für die Unterstützung bei der Datenauswertung, sowie Frau Jenny Graf für die Hilfe bei der Versendung der Umfragebögen an die weiterbehandelnden Ärzte. Meiner Schwester Fabienne Schlürmann möchte ich mich für das wiederholte Korrekturlesen und die Tipps zur Textverarbeitung danken.

Des weiteren möchte ich mich bei meiner ganzen Familie, vor allem aber bei meinen Eltern, bedanken, ohne die mein Studium und diese Verfassung dieser Arbeit nicht möglich gewesen wären. Auch bei allen Freunden, die mich während meines Studiums und dieser Arbeit begleitet und unterstützt haben, bedanke ich mich herzlich für gute Gespräche und die manchmal notwendige Ablenkung.

10. Lebenslauf

Geburtsdatum 18.09.1982
 Geburtsort Freiburg im Breisgau
 Staatsbürgerschaft deutsch
 Familienstand ledig

Schulen

1987-92 Grundschule in Heiningen
 1992-2001 Freihof-Gymnasium in Göppingen
 2001 Abitur am Freihof-Gymnasium Göppingen

Wehrdienst

2001-2002 Zivildienst beim Deutschen Roten Kreuz in Göppingen im Bereich
 Mobile soziale Dienste

Praktika / Arbeitsverhältnisse

2002-2004 Wartezeit auf einen Studienplatz für Humanmedizin
 2002-2003 Praktikum für den Studiengang Elektrotechnik bei der Firma
 Siemens in Stuttgart und Krankenpflegepraktikum in der Klinik am
 Eichert in Göppingen
 2003 Anstellung im Zustelldienst der Deutschen Post (jetzt DHL)
 2004 Krankenpflegepraktikum an der Universitätsklinik Freiburg
 2005-2010 Anstellung im Schlaflabor der Universität Kiel
 seit 2011 Assistenzarzt in der Anästhesiologischen Universitätsklinik Freiburg
 im Breisgau

Studium

- | | |
|------|--|
| 2004 | Aufnahme des Medizinstudiums an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel |
| 2006 | erfolgreich bestandenes 1. Staatsexamen Humanmedizin |
| 2009 | Praktisches Jahr in den Bereichen Anästhesie (Klinikum Heide), Chirurgie (Kantonsspital Wolhusen, Schweiz), Innere Medizin (Universitätsklinikum Kiel) |
| 2010 | erfolgreich bestandenes 2. Staatsexamen Humanmedizin |

Promotion

- | | |
|-------------|---|
| 2008 – 2011 | Verfassung der Promotionsarbeit „Die lokoregionäre intraarterielle Lysetherapie bei akuter Extremitätenischämie“ in der Gefäßchirurgischen Abteilung der Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein (Campus Kiel) |
|-------------|---|